

PCT

世界知的所有

国際事

特許協力条約に基づいて

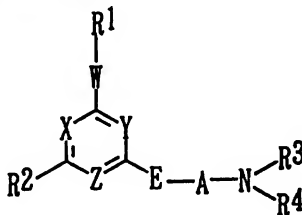


WO 9607641A1

<b>(51) 国際特許分類6</b> <b>C07D 213/64, 239/38, 251/22, 401/12, 409/12, A61K 31/44, 31/505, 31/53</b>	<b>A1</b>	<b>(11) 国際公開番号</b> WO96/07641 <b>(43) 国際公開日</b> 1996年3月14日(14.03.96)
<b>(21) 国際出願番号</b> PCT/JP95/01792 <b>(22) 国際出願日</b> 1995年9月8日(08.09.95) <b>(30) 優先権データ</b> 特願平6/216214 1994年9月9日(09.09.94) JP <b>(71) 出願人</b> (米国を除くすべての指定国について) 日本新薬株式会社(NIPPON SHINYAKU CO., LTD.)(JP/JP) 〒601 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門町14番地 Kyoto, (JP) <b>(72) 発明者; および</b> <b>(75) 発明者/出願人</b> (米国についてのみ) 豊岡庄一(CHOKAI, Shoichi)(JP/JP) 〒621 京都府亀岡市藤町見晴二丁目16-6 Kyoto, (JP) 福岡洋司郎(UKAI, Yojiro)(JP/JP) 〒520-21 滋賀県大津市青山五丁目9-4 Shiga, (JP) 青木富義(AOKI, Tomiyosi)(JP/JP) 〒524 滋賀県守山市播磨田町705-102 Shiga, (JP) 〒手口強一(DEGUCHI, Kyoichi)(JP/JP) 〒520 滋賀県大津市富士見台34-19 Shiga, (JP)	<b>(81) 指定国</b> AU, BR, CA, CN, FI, HU, JP, KR, MX, NO, NZ, RU, UA, US, VN, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). <b>添付公開書類</b> 国際調査報告書 請求の範囲の補正の期限前であり、補正書受領の際には再公開される。	

(54) Title: HETEROCYCLIC DERIVATIVE AND MEDICINE

(54) 発明の名称 複素環誘導体及び医薬

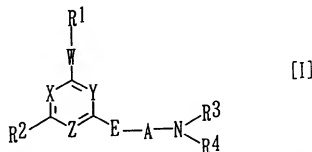


(I)

(57) Abstract

A medicine containing a compound represented by general formula (I) or a salt thereof as the active ingredient, having an excellent activity of inhibiting neuron necrosis, and being useful as a remedy for cerebrovascular disorder, wherein R<sup>1</sup> represents aryl or heteroaryl; R<sup>2</sup> represents hydrogen, alkyl, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, alkoxy, alkylthio, amino, monoalkylamino, dialkylamino or phenyl; R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> represent each hydrogen or alkyl, or R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> are combined with the adjacent nitrogen atom to represent a 5- to 7-membered cyclic amino group NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>; A represents C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alkylene; W represents O, S or (CH)<sub>n</sub> (wherein CH may be substituted by alkyl, and n represents 0, 1 or 2); and X, Y and Z represent each independently CH (wherein H may be replaced by alkyl) or N, provided the case where all of X, Y and Z are CH at the same time is excepted.

次の一般式〔I〕



で表される化合物又はその塩を有効成分とする医薬。

式中、 $R^1$  は、アリール又は芳香族複素環基を表す。

$R^2$  は、水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、又はフェニルを表す。 $R^3$ 、 $R^4$  は水素又はアルキルを表すか、又は $R^3$ と $R^4$ が隣接するNと一緒になって $NR^3R^4$ で5～7員の環状アミノを表す。Aは、炭素数2～10のアルキレンを表す。

Wは、O、S、又は(CH)、(ここにCHはアルキルによって置換されていてもよい。 $n$ は0、1又は2を表す)を表す。X、Y、Zは、同一又は異なってCH(Hはアルキルで置換されていてもよい)、Nを表す。但し、X、Y、Zが同時にCHの場合は除く。

本発明化合物は、優れた神経細胞壊死抑制作用を有し、脳血管障害治療剤として有用である。

## 情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DK	デンマーク	LK	スリランカ	PT	ポルトガル
AM	アルメニア	EE	エストニア	LR	リビア	RO	ルーマニア
AT	オーストリア	ES	スペイン	LS	レソト	RU	ロシア連邦
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン
AZ	アゼルバイジャン	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	GB	イギリス	LV	ラトヴィア	SG	シンガポール
BG	ブルガリア	GE	グルジア	MC	モナコ	SI	スロヴェニア
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	MD	モルドバ	SK	スロヴァキア共和国
CA	カナダ	IE	アイルランド	MG	マダガスカル	SN	セネガル
CC	中東	IT	イタリア	ML	マリ	SR	スリランカ
CF	中央アフリカ共和国	JP	日本	MK	マケドニア共和国	SZ	スワジランド
CH	スイス	KE	ケニア	ML	モリッサ	TG	トーゴ
CM	コンゴ	KP	朝鮮民主主義人民共和国	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CN	中国	KZ	カザフスタン	MR	モーリタニア	TM	トルクメニスタン
CZ	チェコ共和国	LI	リヒテンシュタイン	MW	マラウイ	TL	トルコ
DE	ドイツ			MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
				NE	ニジェール	UA	ウクライナ
				NL	オランダ	UG	ウガンダ
				NO	ノルウェー	US	米国
				NZ	ニュージーランド	UZ	ウズベキスタン共和国
				PL	ポーランド	VN	ベトナム

## 明 細 書

## 複素環誘導体及び医薬

## 技 術 分 野

本発明は、医薬として有用な複素環誘導体に関する。

## 背 景 技 術

脳血管障害は、脳梗塞、脳出血、頭部外傷、クモ膜下出血等によって、脳を灌流する血管が障害された状態を言う。脳血管障害により脳への血流が途絶し、又は減少し、脳虚血という状態に陥ると神経細胞は障害を受ける。たとえ命を取りとめても、この神経細胞障害による神経細胞壊死に基づく後遺症に患者が苦しむことになる。脳血管障害の治療剤には、脳梗塞、脳出血等を抑えるものと神経細胞壊死を抑えるものがある。

脳組織が虚血にさらされると、虚血がごく短時間で、かつその後完全に血流が再開され、脳内のエネルギー代謝や神経活動が一旦回復するにもかかわらず、最終的には神経細胞の壊死に至るということが、近年わかってきた。このような神経細胞病変は、主として海馬に発生し、脳虚血が起こって3～4日経ってから発現するのが特徴であり、このため遅発性神経細胞壊死と呼ばれる。また、血流が再開されない脳の領域においても、血流は完全に遮断されていないが低下している部分がある。この部分の神経細胞も虚血が長期化すると壊死に至ると言われている。このような神経細胞壊死を阻止できれば、虚血の後に起こる脳血管障害後遺症を防ぐことができる。脳代謝改善剤のプロベントフィリンが遅発性神経細胞死に対する抑

制効果を持っていることが知られているが、種々の副作用もあり、医薬品として十分満足のできるものではない。

この分野の治療剤を目指して興奮性アミノ酸に対する抑制剤の研究が多数行われている。これは、脳虚血後に起こる神経細胞の過剰興奮を抑制することにより虚血性神経細胞壊死を防ぐという発想に基づいている。このような興奮性アミノ酸としては、グルタミン酸又はグルタメートがよく知られている。興奮性アミノ酸に対する抑制剤として、このアミノ酸の受容体を特異的にブロックするグルタメートアンタゴニストやグルタメートの遊離を阻害する化合物が多数知られている。グルタメート受容体は、N-メチル-D-アスパルテート（以下NMDAと称する）受容体とNMDA受容体以外の受容体（以下non-NMDAと称する）に分けられている。NMDA拮抗剤として、例えば、MK-801が知られており、non-NMDA拮抗剤としては、例えば、YM-90Kが知られている。グルタメート遊離阻害剤としては、例えば、2,4-ジアミノ-5-(2,3,5-トリクロロフェニル)ピリミジンや2,4-ジアミノ-5-(2-クロロフェニル)ピリミジン[EP 公開公報459830号、6th SCI-RSC Medicinal Chemistry Symposium Sept. 8-11, 1991]が知られている。

一方、国際公開公報WO 92/04333号には、フェニルピリミジン誘導体が学習記憶障害改善作用を有し、痴呆に有用なことが記載されている。痴呆においては種々の神経系が障害を受けているが、その中でも特に学習記憶に重要な役割を果たしているアセチルコリン神経系の障害が著しいことが知られている。WO 92/04333号公報に開示されているフェニルピリミジン誘導体は、アセチルコリン神経系

に作用して残っている脳神経細胞を賦活することにより学習記憶障害を改善するものである。このような学習記憶障害改善作用は、神経細胞壊死を阻止して脳血管障害後遺症の発症を抑制する作用とは、全く異なる作用である。

上記の他にも種々のピリミジン誘導体がこれまで報告されている。例えば、特公昭48-21949号公報には、4-メチル-2-フェニル-6-[2-(4-フェニルピペラジン-1-イル)エチルオキシ]ピリミジン等が $\alpha$ -交感神経遮断作用(鎮静、血圧低下及び血管拡張)を有することが記載されている。また、CA 100: 209733u やCA 106: 18488rには、それぞれ、例えば、4-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチルオキシ]-6-メチル(又はフェニル)-2-フェニルピリミジンや4-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチルチオ]-6-メチル(又はフェニル)-2-フェニルピリミジンがフレオマイシン(phleomycin)の作用を増強(amplify)することが記載されている。また、J. Med. Chem. 31(6), 1231-40 (1988)には、2-(2-ジメチルアミノ)エチルチオ-4-メチル(又は無置換)-6-フェニル(又は芳香族ヘテロ環基)ピリミジン誘導体や2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エトキシ]-4-チエニルピリミジン誘導体がフレオマイシンの作用を増強(amplify)することが記載されている。

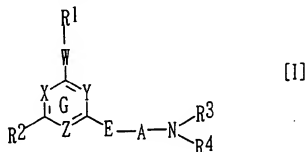
#### 発明の開示

本発明の目的は、神経細胞壊死抑制作用を有する医薬組成物及びその有効成分である新規な複素環化合物を提供することにある。

本発明者らは、上記目的を達成するために、種々の化合物を合成し、検討した。その過程において下記の一般式〔I〕で表される化

化合物が学習記憶障害改善作用とは全く異なる神経細胞壊死抑制作用を有し、かつ毒性が低いことを見出し、本発明を完成するに至った。本発明に係る化合物は、特に脳血管障害急性期に優れた神経細胞壊死抑制作用を有するので、脳血管障害の治療及び脳血管障害後遺症の発症の抑制に有用である。

本発明は、一つには、次の一般式〔I〕



で表される化合物若しくはその溶媒和物、又はそれらいずれかの塩を有効成分とする医薬組成物、

式中、 $R^1$  は、置換されていてもよいアリール又は環を構成する原子の数が5～10個の芳香族複素環基を表す。かかる芳香族複素環基は、単環又は縮合環で環構成原子として窒素、酸素又は硫黄を一つ以上含む。さらに、かかるアリール又は芳香族複素環基は、ヒドロキシ、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アラルキル、アルケニル、アルコキシ、ハロアルキルオキシ、アルキルチオ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルオキシ、アルキルスルホニル、スルファモイル、アルカノイル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シアノ及びニトロからなる群から選択される同一又は異なった1～3個の置換基により置換されていても

よい。

$R^2$  は、水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ又は置換されていてもよいフェニルを表す。かかるフェニルは、ハロゲン、アルキル及びアルコキシからなる群から選択される同一又は異なった1～3個の置換基により置換されていてもよい。

$R^3$ 、 $R^4$  は、同一又は異なって、水素若しくは置換されていてもよいアルキル（かかるアルキルは、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ及びジアルキルアミノからなる群から選択される同一又は異なった1個又は2個の置換基によって置換されていてもよい。）を表すか、又は $R^3$ と $R^4$ が隣接するNと一緒になって $NR^3R^4$ で4～8員の環状アミノを表す。かかる環状アミノは、当該窒素のほかに環構成原子として窒素、酸素又は硫黄を有していてもよく、更にアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、オキソ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、置換されていてもよいアリール及びピリジルからなる群から選択される同一又は異なった1～3個の置換基によって置換されていてもよい。

さらに、 $R^3$ 、 $R^4$ が結合しているNは、オキシドを形成してもよい。

Aは、炭素数2～10のアルキレンを表す。かかるアルキレンは、任意の位置においてアルコキシ、ヒドロキシ及びオキソからなる群から選択される置換基によって置換されていてもよい。

E は、O 又は S を表す。

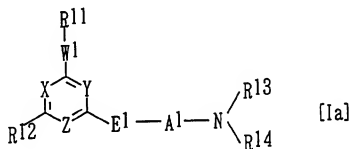
W は、単結合、O、S 又は (CH<sub>2</sub>)。(CH<sub>2</sub> は、アルキルによって置換されていてもよい。n は 1 又は 2 を表す。)を表す。

X、Y、Z は、同一又は異なって CH、CR (R はアルキルを表す。)又は N を表す。但し、X、Y、Z が同時に CH 又は CR のような炭素の場合は除く。

G 環は、ピリジン、ピリミジン、1,3,5-トリアジンを表す。

X、Y、Z の一つ乃至三つが N の場合、その中の一つがオキシドを形成してもよい。

さらには、本発明は次の一般式 (I a)



(式中、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、A<sup>1</sup>、E<sup>1</sup>、W<sup>1</sup>、X<sup>1</sup>、Y<sup>1</sup>、Z<sup>1</sup> は、式 (I) の R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、A、E、W、X、Y、Z にそれぞれ対応する。)

で表される化合物及びその溶媒和物、並びにそれらの塩である。

但し、以下の化合物を除く。

(a) A<sup>1</sup> が炭素数 2 又は 3 のアルキレンであり、X<sup>1</sup> = Y<sup>1</sup> = N で Z<sup>1</sup> = CH 又は X<sup>1</sup> = Z<sup>1</sup> = N で Y<sup>1</sup> = CH であり、W<sup>1</sup> が単結合であり、E<sup>1</sup> が O、R<sup>11</sup> がヒドロキシ、アルコキシ、トリフルオロメチル又はハロゲンで置換されていてもよいフェニルであり、



$R^{12}$ がメチル、トリフルオロメチル又はtert-ブチルである化合物。

(b)  $A^1$  が炭素数2であり、 $X^1 = Y^1 = N$ で $Z^1 = CH$ であり、 $W^1$  が $-(CH_2)_2-$ であり、 $E^1$  がOであり、 $R^{11}$ がフェニルであり、 $R^{12}$ がメチルである化合物、

(c)  $A^1$  が炭素数2のアルキレンであり、G環がピリミジンであり、 $W^1$  が単結合であり、 $E^1$  がSであり、且つ、 $R^{12}$ が水素、メチル又はフェニルである化合物。

本発明の特徴の一つは、式〔I〕で表される化合物に、本発明化合物に類似した構造を有する公知のフェニルピリミジン誘導体(WO 92/04333 号)の学習記憶障害改善作用や特公昭48-21949号公報に記載されているピペラジン誘導体の $\alpha$ -交感神経遮断作用とは全く異なる作用である脳神経細胞壊死抑制作用を見出した点にある。

式〔I a〕で表される本発明化合物の構造上の特徴は、①既知のグルタメートアンタゴニスト様作用やグルタメート遊離阻害作用に基づく脳血管障害治療剤とは、全く構造的に異なる点、及び②WO 92/04333 号公報に開示されているフェニルピリミジン誘導体とは、アルキレンの炭素数が異なる点にある。

一般式〔I〕で表される化合物の中、前記(a)～(c)に掲げた化合物群には既に公知のものがある。しかし、これらの化合物の優れた神経細胞壊死抑制作用は、本発明者らが初めて見出したものである。

一般式〔I〕で表される化合物の例として以下の(i)～(ii)の化合物群を挙げることができる。

(イ)  $\text{NR}^3\text{R}^4$  が 4～8 員の環状アミノであり、A が炭素数 4～10 のアルキレンである化合物。かかる環状アミノは環構成原子として酸素又は硫黄を有していてもよく、この環状アミノは置換基としてアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、オキソ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ピリジル又はアリールを有していてもよく、このアリールはヒドロキシ、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アラルキル、アルケニル、アルコキシ、ハロアルキルオキシ、アルキルチオ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルオキシ、アルキルスルホニル、スルファモイル、アルカノイル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シアノ、ニトロからなる群から選択される同一又は異なった 1～3 個の置換基により置換されていてもよい。

(ロ) 一般式〔I〕において、 $\text{R}^1$  が、環を構成する原子の数が 5～10 個の芳香族複素環基であり、 $\text{R}^2$  が水素であり、A が炭素数 2～3 のアルキレンであり、かかるアルキレンは、任意の位置においてアルコキシ、ヒドロキシ又はオキソによって置換されていてもよく、E が O である化合物。当該芳香族複素環基は、単環又は縮合環で環構成原子として窒素、酸素又は硫黄を一つ以上含み、かつ、ヒドロキシ、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アラルキル、アルケニル、アルコキシ、ハロアルキルオキシ、アルキルチオ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルオキシ、アルキルスルホニル、スルファモイル、アルカノイル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキ

シ、アルコキシカルボニル、シアノ及びニトロからなる群から選択される同一又は異なった1～3個の置換基により置換されていてもよい。

(ハ)  $R^1$  が、環を構成する原子の数が5～10個の芳香族複素環基であり、かかる芳香族複素環基は、単環又は縮合環で環構成原子として窒素、酸素又は硫黄を一つ以上含み、かつ、ヒドロキシ、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アラルキル、アルケニル、アルコキシ、ハロアルキルオキシ、アルキルチオ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルオキシ、アルキルスルホニル、スルファモイル、アルカノイル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シアノ及びニトロからなる群から選択される同一又は異なった1～3個の置換基により置換されていてもよく、 $R^2$  がアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ又はフェニルであり、かかるフェニルは、ハロゲン、アルキル及びアルコキシからなる群から選択される同一又は異なった1～3個の置換基により置換されていてもよく、Aが炭素数2～3のアルキレンであり、かかるアルキレンは、任意の位置においてアルコキシ、ヒドロキシ又はオキシによって置換されていてもよい化合物。

(ニ)  $R^1$  が、環を構成する原子の数が5～10個の芳香族複素環基であり、かかる芳香族複素環基は、単環又は縮合環で環構成原子として窒素、酸素又は硫黄を一つ以上含んでいてもよく、さらに、

## 10

かかる芳香族複素環基は、ヒドロキシ、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アラルキル、アルケニル、アルコキシ、ハロアルキルオキシ、アルキルチオ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルオキシ、アルキルスルホニル、スルファモイル、アルカノイル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シアノ及びニトロからなる群から選択される同一又は異なった1～3個の置換基により置換されていてもよく、 $\text{NR}^3\text{R}^4$  はピペラジノであり、このピペラジノは無置換又はアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、オキソ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ピリジル若しくはアリアルで置換されていてもよく、このアリアルはヒドロキシ、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アラルキル、アルケニル、アルコキシ、ハロアルキルオキシ、アルキルチオ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルオキシ、アルキルスルホニル、スルファモイル、アルカノイル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シアノ及びニトロからなる群から選択される同一又は異なった1～3個の置換基により置換されていてもよい化合物。

本明細書において、アルキルとしては、直鎖又は分枝鎖状の炭素数1～6のもの、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、*n*-ヘキシル、イソヘキシルを挙げることができ、中でも炭素数1～4のものが好ましい。

## 1 1

アルケニルとしては、炭素数 2～6 のもの、例えば、ビニル、アリル、3-ブテニル、2-ペンテニル、4-ヘキセニルを挙げることができる。

シクロアルキルとしては、3～10のものが好ましく、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、1-アダマンチル、2-アダマンチルを挙げることができる。

アリールとしては、炭素数 6～13のフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニルを挙げることができる。特に、フェニルが好ましい。

アラルキルとしては、炭素数 7～13のもので、アルキル部分が直鎖又は分枝鎖状のもので、例えば、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、ジフェニルメチル、ナフチルメチルを挙げることができる。

ハロゲンとしては、塩素、フッ素、臭素、沃素をあげることができる。

アルコキシとしては、直鎖又は分枝鎖状の炭素数 1～6 のものが好ましく、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシを挙げることができる。

アルカノイルとしては、直鎖又は分枝鎖状の炭素数 1～6 のものが好ましく、例えば、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、イソブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル、2-メチルペンタノイル

## 1 2

を挙げることができる。

アルキルチオとしては、直鎖又は分枝鎖状の炭素数 1～6 のものが好ましく、例えば、メチルチオ、エチルチオ、*n*-プロピルチオ、イソプロピルチオ、*n*-ブチルチオ、イソブチルチオ、*sec*-ブチルチオ、*tert*-ブチルチオ、*n*-ペンチルチオ、イソペンチルチオ、*n*-ヘキシルチオ、イソヘキシルチオを挙げることができる。

アルキルスルホニルとしては、直鎖又は分枝鎖状の炭素数 1～6 のものが好ましく、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、*n*-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、*n*-ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、*sec*-ブチルスルホニル、*tert*-ブチルスルホニル、*n*-ペンチルスルホニル、イソペンチルスルホニル、*n*-ヘキシルスルホニル、イソヘキシルスルホニルを挙げることができる。

ヒドロキシアルキルとしては、直鎖又は分枝鎖状の炭素数 1～6 のもの、例えば、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、3-ヒドロキシブチル、5-ヒドロキシペンチル、6-ヒドロキシヘキシルを挙げることができる。

ハロアルキルとしては、直鎖又は分枝鎖状の炭素数 1～6 のもの、例えば、トリフルオロメチル、フルオロメチル、2-ブロモエチル、3-クロロエチルを挙げることができる。

モノアルキルアミノとしては、直鎖又は分枝鎖状の炭素数 1～6 のもの、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ、ヘブチルアミノ、ヘキシルアミノを挙げることがで

きる。

ジアルキルアミノとしては、直鎖又は分枝鎖状の炭素数1～6のもの、例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジヘプチルアミノ、ジヘキシルアミノを挙げることができる。

アルコキシカルボニルの具体例としては、直鎖又は分枝鎖状の炭素数2～7のものが好ましく、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、n-ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、n-ヘキシルオキシカルボニル、イソヘキシルオキシカルボニルを挙げることができる。

シクロアルキルオキシの具体例としては、炭素数3～10のものが好ましく、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、シクロオクチルオキシ、2-アダマンチルオキシを挙げることができる。

シクロアルキルアルキルの具体例としては、炭素数4～11のものが好ましく、例えば、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロブチルエチル、シクロペンチルメチル、シクロペンチルエチル、シクロペンチルプロピル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘプチルメチル、2-アダマンチルメチルを挙げることができる。

## 1 4

4～8員の環状アミノとしては、例えば、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリジノ、ヘキサメチレンイミノ、テトラヒドロピリジノ、オクタヒドロアゾシン-1-イル、ピペラジン-1-イル、ホモピペラジン-1-イル、モルホリノ、チオモルホリノを挙げることができる。

かかる環状アミノの置換基としてはアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、オキソ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、置換されていてもよいアリール又はピリジルを挙げることができる。かかるアリール又はピリジルの置換基として、 $R^1$ の置換基として掲げたものを挙げることができる。

環を構成する原子の数が5～10個の芳香族複素環基としては、任意に選ばれる酸素、硫黄又は窒素原子を環内に1個以上含み、単環であってもよいし、縮合環であってもよい。例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-チエニル、2-フリル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、1-イソキノリル、4-イソキノリル、2-キナゾリニル、1-メチル-2-インドリルを挙げることができる。

Aで示されるアルキレンは、直鎖であってもよいし、分枝していてもよい。脳血管障害治療剤としては、Aは、炭素数3～6のアルキレンが好ましく、炭素数4～6のものがより好ましい。化合物としての $A^1$ は、炭素数4～6のアルキレンが好ましい。

Eとしては、Oが好ましい。

Wとしては、単結合が好ましい。

X、Y、Zとしては、 $X=Z=N$ で $Y=CH$ 若しくは $Z=N$ でX



## 15

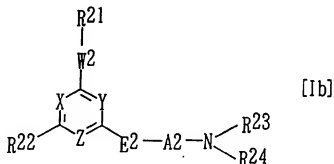
$=Y=CH$ が好ましい。特に前者が好ましい。

$R^1$ としては、ハロゲン置換フェニル、特にフルオロフェニルが好ましい。

$R^2$ としては、アルキル又はハロアルキルが好ましく、中でもアルキルがより好ましい。特にメチルが好ましい。

$R^3$ 、 $R^4$ としては、隣接するNと一緒になって $-NR^3R^4$ で環状アミノを形成するものが好ましく、中でも環構成ヘテロ原子として窒素原子1個のみを含むものが好ましい。特にピペリジノが好ましい。

脳虚血の発症前に投与しても発症後に投与しても遅発性神経細胞壊死を抑制できるという優れた特徴を有する点で、特に好ましい化合物としては、式〔Ib〕



で表される化合物を挙げることができる。

$A^{21}$ は、炭素数4～6のアルキレン。

$E^{21}$ は、O。

$X^{21}=Z^{21}=N$ で $Y^{21}=CH$ 又は $X^{21}=Y^{21}=CH$ で $Z^{21}=N$ 。

$R^{21}$ は、ハロゲン置換フェニル。

$R^{22}$ は、アルキル又はハロアルキル。

$R^{23}$ 、 $R^{24}$ としては、隣接するNと一緒になって $-NR^{23}R^{24}$ で

4～8員の環状アミノを形成するもので、環構成ヘテロ原子として窒素原子1個のみを含むもの。

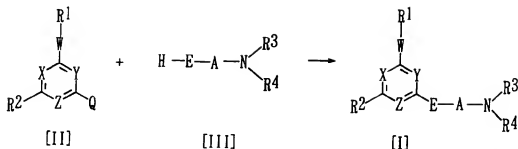
その中で好ましい化合物としては、4-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-6-(4-ピペリジノブトキシ)ピリミジン、4-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-6-(1-メチル-4-ピペリジノブトキシ)ピリミジン、4-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-6-(5-ピペリジノベンチルオキシ)ピリミジン、4-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-6-(6-ピペリジノヘキシルオキシ)ピリミジン、2-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-6-(4-ピペリジノブトキシ)ピリミジン、4-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-6-(3-ピペリジノプロポキシ)ピリミジン及び4-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-6-(5-ピペリジノベンチルオキシ)ピリミジン、並びにそれらの塩を挙げることができる。

本発明に含まれる化合物〔I〕の溶媒和物としては、水和物やエタノール和物を挙げることができる。

本発明に含まれる化合物〔I〕の塩としては、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、フッ化水素酸、臭化水素酸の鉱酸との塩、又は、酢酸、酒石酸、乳酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、カンファースルホン酸の有機酸との塩等を挙げることができる。

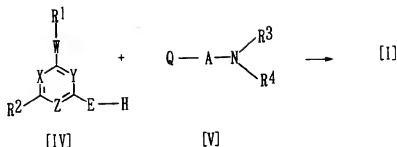
式〔I〕で表される本発明化合物は、例えば、次の方法により製造することができる。

## A 法



式中、R<sup>1</sup> ~ R<sup>4</sup>、A、E、X、Y、Z、Wは、前記と同義。Qはハロゲンを表す。中でもクロルが好ましい。

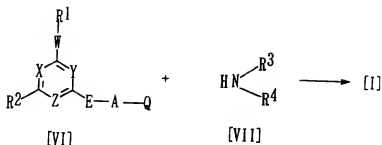
ハロゲン化合物〔I I〕と化合物〔I I I〕を塩基の存在下、反応に不活性な溶媒中で反応させることにより本発明化合物〔I a〕を製造することができる。反応溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)等の非プロトン性極性溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、n-ヘキサン、n-ヘプタン、シクロヘキサン等の炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類又はこれらの混合溶媒を用いることができる。塩基としては、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、カリウムtert-ブトキシド、ブチルリチウム等を用いることができる。反応は、通常、0~140℃、好ましくは10~110℃で行われる。反応時間は、原料や使用する溶媒、塩基の種類により異なるが、通常2~24時間が適当である。化合物〔I I I〕及び塩基の使用量は、通常、化合物〔I I〕1モルに対し、1~1.2モル使用するのが好ましい。

B 法

式中、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^4$ 、 $\text{A}$ 、 $\text{E}$ 、 $\text{X}$ 、 $\text{Y}$ 、 $\text{Z}$ 、 $\text{W}$ 、 $\text{Q}$ は、前記と同義。

化合物〔IV〕とハロゲン化合物〔V〕を塩基の存在下、反応に不活性な溶媒中で、 $0 \sim 80^\circ\text{C}$ で反応させることにより〔I a〕を製造することができる。反応溶媒としては、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、 $\text{N,N}$ -ジメチルホルムアミド(DMF)等の非プロトン性極性溶媒、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、ジオキサン等のエーテル類、メチルセロソルブ、エチレンジグリコールジメチルエーテル等のグリコール類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類又はこれらの混合溶媒を用いることができる。塩基としては、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸銀等を用いることができる。反応時間は、原料や使用する塩基、溶媒の種類により異なるが、通常2～10時間が適当である。ハロゲン化合物〔V〕及び塩基の使用量は、通常、化合物〔IV〕1モルに対し、1～1.2モル使用するのが好ましい。

## C 法

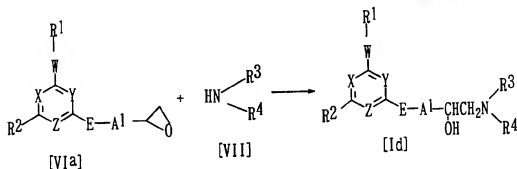


式中、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^4$ 、 $\text{A}$ 、 $\text{E}$ 、 $\text{X}$ 、 $\text{Y}$ 、 $\text{Z}$ 、 $\text{W}$ 、 $\text{Q}$ は前記と同義。

ハロゲン化合物〔VI〕とアミン〔VII〕を塩基の存在下、反応に不活性な溶媒中で反応させることにより〔Ia〕を製造することができる。反応溶媒としては、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、*N,N*-ジメチルホルムアミド(DMF)、アセトン等の非プロトン性極性溶媒、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類又はこれらの混合溶媒を用いることができる。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属塩を用いることができる。これらの塩基の代わりにアミン〔VII〕を過剰量用いることもできる。反応は、10～100℃で行われる。反応時間は、原料や使用する塩基、溶媒の種類により異なるが、通常2～20時間が適当である。化合物〔VII〕の使用量は、通常、化合物〔VI〕1モルに対し、1～3モル使用するのが好ましい。塩基の使用量は、通常、化合物〔VI〕1モルに対し、1～1.2モル使用するのが好ましい。

## 20

D法（Aが炭素数が3～10のアルキレンであり、NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>のβ位にヒドロキシ、オキソ、アルコキシを有する化合物の場合）



式中、R<sup>1</sup>～R<sup>4</sup>、E、W、X、Y、Z、Qは、前記と同義。

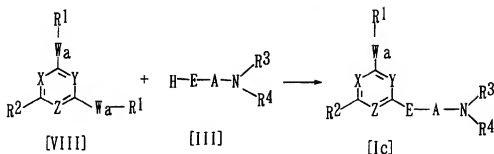
A<sup>0</sup>は炭素数1～8の置換されていてもよいアルキレンを表す。

C法において、ハロゲン化合物〔VI〕の代わりにエポキシ化合物〔VI<sup>\*</sup>〕を用いて同様に反応させることによりNR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>のβ位にヒドロキシを有する本発明化合物〔Id〕を得ることができる。本反応は、塩基を用いなくても反応が進む。アミンの使用量は、アミンの種類により異なるが、通常、化合物〔VI<sup>\*</sup>〕1モルに対し、等モル～過剰量使用する。

上記の化合物〔Id〕を反応に不活性な溶媒中（例、DMSO／無水酢酸）、クロム酸、二酸化マンガン又は過マンガン酸カリウム等の酸化剤を用いて公知の方法に従って酸化することにより、同位置にオキソを有する化合物を製造することができる。

また、化合物〔Id〕を反応に不活性な溶媒中、水素化ナトリウム、ブチルリチウム等の塩基の存在下、アルキルハライドと反応させることにより、同位置にアルコキシを有する化合物を製造することができる。

E 法 (式 (I) において W が O 又は S の場合)



式中、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^4$ 、A、E、X、Y、Z、Q は、前記と同義。

$\text{W}^a$  は O 又は S を表す。

化合物 (VII) と化合物 (III) を反応に不活性な溶媒中で、塩基の存在下、反応させることにより本発明化合物の中、W が O 又は S である化合物 (Ic) を製造することができる。反応溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) 等の非プロトン性極性溶媒、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、ジオキサン等のエーテル類又はこれらの混合溶媒を用いることができる。塩基としては、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、カリウム-tert-ブトキサイド、ブチルリチウム等を用いることができる。

反応は、0 ~ 80℃、好ましくは 10 ~ 30℃で行う。反応時間は、原料や使用する塩基、溶媒の種類により異なるが、通常 2 ~ 24 時間で十分である。化合物 (VII) と化合物 (III) は等モル使用するのが好ましい。塩基の使用量は、通常、化合物 (VII) 1 モルに対し、1 ~ 1.2 モル使用するのが好ましい。

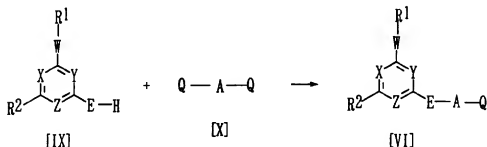
本発明化合物 (I) の中でアミノ基や水酸基を有する化合物は、必要により脱離基で保護した原料を用いて、上記 A ~ E 法のいずれかの反応に付した後、通常の方法で保護基を脱離する。アミノ基の

## 2 2

保護基としては、例えば、ベンジル、ベンジロキシカルボニル、トリフルオロアセチル、*t*-ブトキシカルボニルを用いることができる。水酸基の保護基としては、メトキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、メチルチオメチル、テトラヒドロピラニル、*t*-ブチル、ベンジル、トリメチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル等を用いることができる。例えば、フェノール性のヒドロキシ基を有する本発明化合物は、ベンジル基で保護した出発原料を用い、反応させた後に保護基を接触還元により脱離して得ることができる。接触還元は、通常、溶媒中、常圧又は加圧下に0～80℃で行われる。溶媒としてはメタノールやエタノール等のアルコール類、水、酢酸等のカルボン酸、酢酸エチル等のエステル類、ジオキサンやテトラヒドロフラン等のエーテル類を用いることができる。触媒としては、パラジウム-炭素、パラジウム-ブラック、酸化白金等を用いることができる。反応時間は、原料や使用する触媒、溶媒の種類により異なるが、通常30分～48時間が適当である。

出発原料の〔I I〕や〔I V〕は、参考例として後に掲げるが、公知の方法(W092/04333号公報)に従って製造することができる。

出発原料の〔V I〕は、次の反応式に従って製造することができる。





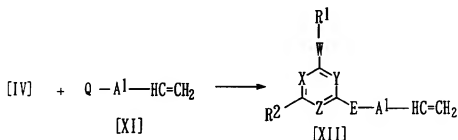
## 23

式中、 $R^1 \sim R^2$ 、A、E、X、Y、Z、W、Qは、前記と同義。

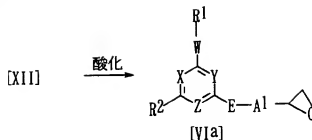
化合物〔IX〕とハロゲン化合物〔X〕を反応に不活性な溶媒中で、塩基の存在下、反応させることにより化合物〔VI〕を製造することができる。反応溶媒としては、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)等の非プロトン性極性溶媒、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類又はこれらの混合溶媒を用いることができる。塩基としては、炭酸銀、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等を用いることができる。反応は、20～160℃、好ましくは70～120℃で行われる。反応時間は、原料や使用する塩基、溶媒の種類により異なるが、通常5～60時間が適当である。ハロゲン化合物〔X〕の使用量は、通常、化合物〔IX〕1モルに対し、1～4モル使用するのが好ましい。塩基の使用量は、化合物〔IX〕1モルに対し、0.5～1.2モル使用するのが好ましい。

出発原料のエポキシ化合物〔VI〕は、次の反応式に従って製造することができる。

(第1工程)



(第 2 工程)



式中、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^2$ 、 $\text{A}^0$ 、 $\text{E}$ 、 $\text{X}$ 、 $\text{Y}$ 、 $\text{Z}$ 、 $\text{W}$ 、 $\text{Q}$ は、前記と同義。

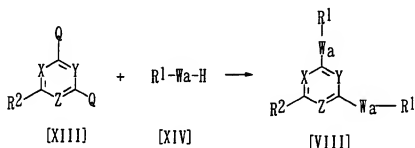
(第 1 工程) 化合物〔I V〕とハロゲン化合物〔X I〕を反応に不活性な溶媒中で、塩基の存在下、反応させることにより化合物〔X I I〕を製造することができる。かかる反応は、前記〔V I〕の製法と同じ条件で行うことができる。ハロゲン化合物〔X I〕の使用量は、通常、化合物〔I V〕1 モルに対し、1～3 モル使用するのが好ましい。

(第 2 工程) 化合物〔X I I〕を反応に不活性な溶媒中で、適当な酸化剤により酸化することにより、エポキシ化合物〔V I\*〕を製造することができる。反応溶媒としては、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類又はこれらの混合溶媒を用いることができる。酸化剤としては、過安息香酸、メタクロロ過安息香酸、過酢酸、モノペルオキシフタル酸等の有機過酸類、過酸化水素、*t*-ブチルヒドロペルオキシド等を用いることができる。酸化剤の使用量は、酸化剤の種類により異なるが、通常、化合物〔X I I〕1 モルに対し、1～2 モル使用する

## 25

のが好ましい。反応は、0～50℃、好ましくは10～30℃で行われる。反応時間は、原料や使用する酸化剤、溶媒の種類により異なるが、通常2～24時間が適当である。

出発原料〔VII〕は、次の反応式に従って製造することができる。



式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、X、Y、Z、Wa、Qは、前記と同義。

ハロゲン化合物〔XII〕と化合物〔XIV〕を反応に不活性な溶媒中で塩基の存在下反応させることにより化合物〔VII〕を製造することができる。この反応は、前記〔Ia〕の製造工程と同様の条件で行うことができる。

化合物〔XIV〕の使用量は、ハロゲン化合物〔XII〕1モルに対し、2～2.5モル使用するのが好ましい。

本発明化合物〔I〕は、公知の方法に従って過酸で処理することによりオキシドを形成することができる。

本発明化合物の中には、不斉炭素を有するものも存在するが、各光学異性体及びこれらのラセミ体のいずれも本発明に含まれるものである。光学異性体は、上記のようにして得られたラセミ体より、その塩基性を利用して光学活性な酸（酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、10-カンファースルホン酸等）を用いて公知の方法に

## 2 6

より光学分割するか、予め調製した光学活性な化合物（例えば、1, 2-エポキシプロパン）を原料に用いて製造することができる。

本発明化合物〔I〕は、公知の方法により、前記した塩を形成させることができる。例えば、本発明化合物〔I〕の塩酸塩は、本発明化合物〔I〕を塩酸のアルコール溶液に溶解することにより得ることができる。

本発明化合物〔I〕の中、カルボキシを有する化合物は、公知の方法により塩を形成させることができる。塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩及びカルシウム塩等のアルカリ土類金属塩等を挙げることができる。例えば、本発明化合物〔I〕のアルカリ金属塩は、カルボキシを有する本発明化合物〔I〕に、好ましくは、アルコール系溶媒中で1当量の水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム等を加えることにより得ることができる。本発明化合物〔I〕のアルカリ土類金属塩は、前記方法により製造したアルカリ金属塩を水、メタノール、エタノール又はその混合溶媒に溶解し、1当量の塩化カルシウム等を加えることにより得ることができる。

本発明化合物〔I〕又はその塩の溶媒和物（水和物も含む）も本発明に含まれる。溶媒和物は、通常、対応する溶媒又は対応する溶媒を含む適当な混合溶媒から被溶媒和物を再結晶することにより得ることができる。例えば、本発明化合物〔I〕の水和物は、本発明化合物〔I〕を含水アルコールから再結晶することにより得ることができる。

本発明化合物〔I〕は、結晶多形をとる場合がある。その結晶多

## 27

形も本発明に含まれる。

このようにして製造される目的化合物〔I〕は、それ自体公知の手段により、遊離塩基の形、又は酸付加塩の形で、例えば、濃縮、液性変換、転溶、溶媒抽出、結晶化、分留、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

本発明化合物は、脳血管障害治療剤として、また、脳血管障害に基づく後遺症の発症を抑制する医薬として有用である。

本発明化合物を医薬として投与する場合、本発明化合物はそのまま又は医薬的に許容される無毒性かつ不活性の担体中に、例えば、0.01～99.5%、好ましくは0.5～90%含有する医薬組成物として、人を含む動物に投与される。

担体としては、固形、半固形、又は液状の希釈剤、充填剤、及びその他の処方用の助剤一種以上が用いられる。医薬組成物は、投与単位形態で投与することが望ましい。本発明医薬組成物は、経口投与、組織内投与（例、静脈内投与）、局所投与（例、経皮投与等）又は経直腸的に投与することができる。これらの投与方法に適した剤型で投与されるのはもちろんである。特に静脈内投与又は経口投与が好ましい。

脳血管障害治療剤としての用量は、年齢、体重等の患者の状態、投与経路、病気の性質と程度等を考慮した上で調整することが望ましいが、通常は、成人に対して本発明の有効成分量として、経口投与の場合、1日あたり、0.1 mg～1 g /ヒトの範囲が、好ましくは、1～300 mg /ヒトの範囲が一般的である。静脈内投与の場合、1日あたり、0.01mg～100mg /ヒトの範囲が、好ましくは、0.1～30mg

／ヒトの範囲が一般的である。場合によっては、これ以下でも足りるし、また逆にこれ以上の用量を必要とすることもある。また1日2～4回に分割して投与することが望ましい。

経口投与は固形又は液状の用量単位、例えば、末剤、散剤、錠剤、糖衣剤、カプセル剤、顆粒剤、懸濁剤、液剤、シロップ剤、ドロップ剤、舌下錠その他の剤型によって行うことができる。

末剤は活性物質を適当な細かさにより製造される。散剤は活性物質を適当な細かさとし、ついで同様に細かくした医薬用担体、例えば澱粉、マンニトールのような可食性炭水化物その他と混合することにより製造される。必要に応じ風味剤、保存剤、分散剤、着色剤、香料その他のものを混じてもよい。

カプセル剤は、まず上述のようにして粉末状となった末剤や散剤あるいは錠剤の項で述べるように顆粒化したものを、例えばゼラチンカプセルのようなカプセル外皮の中へ充填することにより製造される。滑沢剤や流動化剤、例えばコロイド状のシリカ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、固形のポリエチレングリコールのようなものを粉末状態のものに混合し、然るのちに充填操作を行うこともできる。崩壊剤や可溶化剤、例えばカルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、を添加すれば、カプセル剤が摂取されたときの医薬の有効性を改善することができる。

また、本発明化合物の微粉末を植物油、ポリエチレングリコール、

## 29

グリセリン、界面活性剤中に懸濁分散し、これをゼラチンシートで包んで軟カプセル剤とすることができる。錠剤は賦形剤を加えて粉末混合物を作り、顆粒化もしくはスラグ化し、ついで崩壊剤又は滑沢剤を加えたのち打錠することにより製造される。粉末混合物は、適当に粉末化された物質を上述の希釈剤やベースと混合し、必要に応じ結合剤（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコールなど）、溶解遅延化剤（例えば、パラフィンなど）、再吸収剤（例えば、四級塩）や吸着剤（例えばベントナイト、カオリン、リン酸ジカルシウムなど）をも併用してもよい。粉末混合物は、まず結合剤、例えばシロップ、澱粉糊、アラビアゴム、セルロース溶液又は高分子物質溶液で湿らせ、攪拌混合し、これを乾燥、粉碎して顆粒とすることができる。このように粉末を顆粒化するかわりに、まず打錠機にかけたのち、得られる不完全な形態のスラグを破砕して顆粒にすることも可能である。このようにして作られる顆粒は、滑沢剤としてステアリン酸、ステアリン酸塩、タルク、ミネラルオイルその他を添加することにより、互いに付着することを防ぐことができる。このように滑沢化された混合物をついで打錠する。こうして製造した素錠にフィルムコーティングや糖衣を施すことができる。

また本発明化合物は、上述のように顆粒化やスラグ化の工程を経ることなく、流動性の不活性担体と混合したのちに直接打錠してもよい。シェラックの密閉被膜からなる透明又は半透明の保護被覆、糖や高分子材料の被覆、及び、ワックスよりなる磨上被覆の如きも

## 30

用いうる。他の経口投与剤型、例えば溶液、シロップ、エリキシルなどもまたその一定量が本発明化合物の一定量を含有するように用量単位形態にすることができる。シロップは、本発明化合物を適当な香水水溶液に溶解して製造され、またエリキシルは非毒性のアルコール性担体を用いることにより製造される。懸濁剤は、化合物を非毒性担体中に分散させることにより処方される。可溶化剤や乳化剤（例えば、エトキシ化されたイソステアリルアルコール類、ポリオキシエチレンソルビトールエステル類）、保存剤、風味賦与剤（例えば、ペパミント油、サッカリン）その他もまた必要に応じ添加することができる。

必要とあらば、経口投与のための用量単位処方は、マイクロカプセル化してもよい。該処方はまた被覆をしたり、高分子・ワックス等中にうめこんだりすることにより作用時間の延長や持続放出をもたらすこともできる。

組織内投与は、皮下・筋肉又は静脈内注射用とした液状用量単位形態、例えば溶液や懸濁剤の形態を用いることによって行うことができる。これらのものは、本発明化合物の一定量を、注射の目的に適合する非毒性の液状担体、例えば水性や油性の媒体に懸濁し又は溶解し、ついで該懸濁液又は溶液を滅菌することにより製造される。注射液を等張にするために非毒性の塩や塩溶液を添加してもよい。更に安定剤、保存剤、乳化剤等を併用することもできる。

直腸投与は、化合物を低融点の水に可溶又は不溶の固体、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、半合成の油脂（例えば、ウイテプゾール、登録商標）、高級エステル類（例えばパルミチン酸ミ



リスチルエステル)及びそれらの混合物に溶解又は懸濁させて製造した坐剤等を用いることによって行うことができる。

また、本発明化合物の毒性は、いずれも後述するように非常に低い。

発明を実施するための最良の形態

次に、本発明化合物の製造に関する参考例と実施例、及び代表的化合物の試験例を掲げて、本発明を更に詳しく説明する。

参考例 1

4-(4-フルオロフェニル)-6-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン

(第1工程) 乾燥テトラヒドロフラン(THF) 1.3L(リットル)に60%水素化ナトリウム(NaH) 162gと炭酸ジエチル342gを加えた。その混合物に、加熱還流下、乾燥THF 440mlにp-フルオロアセトフェノン200gを溶かした溶液を約1時間かけて滴下し、6時間加熱還流した。反応液を冷却し、氷水に注ぎ、濃塩酸で中和して酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮して残留物を減圧蒸留して3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチルエステルを微黄色油状物として291g得た。

沸点 145-150 °C(5mmHg)

(第2工程) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチルエステル145g、アセトアミジン塩酸塩97.8g、粉碎炭酸カリウム191g及びエタノール1.16Lを60~70°Cで16時間攪拌した。反応液をろ過して不溶物を除き、ろ液を濃縮した後、残留物に水を加え、酢酸で中和した。析出した結晶をろ取し、水洗、乾燥して目的化合物を白色結晶として88.7g得た。融点 290-292 °C(分解)

## 3 2

同様にして次の化合物を得た。

4-(2-クロロフェニル)-6-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン

4-(2,4-ジクロロフェニル)-6-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン

融点 271-274 °C

2,5-ジメチル-4-(4-フルオロフェニル)-6-ヒドロキシピリミジン

融点 242-243 °C

4-(4-フルオロフェニル)-6-ヒドロキシ-5-メチルピリミジン

融点 228-229 °C

参考例 2

4-クロロ-6-(4-フルオロフェニル)-2-メチルピリミジン

4-(4-フルオロフェニル)-6-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン 21 g にオキシ塩化リン 63 ml を加えて 1 時間加熱還流した。反応液を冷却し、氷水に注ぎ、28%アンモニア水で中和し、析出した結晶をろ取した。結晶を水洗、乾燥して目的化合物 21 g を得た。

融点 95-98 °C

同様にして次の化合物を得た。

4-クロロ-6-(2-クロロフェニル)-2-メチルピリミジン

融点 88-90 °C

4-クロロ-6-(2,4-ジクロロフェニル)-2-メチルピリミジン

融点 104-105 °C

4-クロロ-2,5-ジメチル-6-(4-フルオロフェニル)ピリミジン

融点 110-113 °C

4-クロロ-6-(2-フルオロフェニル)-5-メチルピリミジン

融点 88-90 °C

## 3 3

## 参考例 3

4-(4-クロロブトキシ)-2-(4-フルオロフェニル)-6-メチルピリジン  
塩酸塩

2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-6-メチルピリジン 2.5g、  
1-ブロモ-4-クロロブタン 3.16g、炭酸銀 1.7g 及びトルエン 100ml  
を40時間加熱還流した。反応液をろ過し、不溶物を除き、ろ液を濃  
縮して残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目  
的化合物 1.45 g を白色結晶として得た。融点 59-61 °C

## 参考例 4

4-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-6-メチルピリミジン

4-フルオロベンゾイルアセトン 5g、尿素 1.66g、エタノール 25ml  
及び濃塩酸 3.8ml の混合物を20時間加熱還流した。反応液を冷却し、  
氷水に注ぎ、炭酸カリウム水溶液でアルカリ性とした後、酢酸で中  
和した。析出した結晶をろ取し、イソプロピルエーテルで洗浄、乾  
燥して微黄色結晶 2.65 g を得た。融点 265-268°C

## 参考例 5

4,6-ビス(4-フルオロフェノキシ)-2-メチルピリミジン

4-フルオロフェノール 448mg を THF 13ml と DMF 2.7ml の混合溶媒  
に溶かし、室温攪拌下、60% NaH 160mg を少量ずつ加え、30分間同  
温で攪拌した。4,6-ジクロロ-2-メチルピリミジン 326 mg を加え、  
さらに12時間室温で攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで  
抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、  
減圧濃縮した。得られた残渣 700 mg をシリカゲルカラムクロマトグ  
ラフィー（ワコーゲル C-200（登録商標）、n-ヘキサン：酢酸エチ

## 3 4

ル 9:1) で精製し、n-ヘキサンから再結晶して白色結晶 461mg を得た。融点 93-97 °C

同様にして次の化合物を得た。

4.6-ビス(4-フルオロフェニルチオ)-2-メチルピリミジン

融点 134-136°C

参考例 6

4-(4,5-エポキシペンチルオキシ)-6-(4-フルオロフェニル)-2-メチルピリミジン

(第1工程) 参考例1で得た 4-(4-フルオロフェニル)-6-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン 2g、5-ブロモ-1-ペンテン 2.8g、炭酸銀 1.5g 及びトルエン 80ml の混合物を 22 時間加熱還流した。反応液をろ過し、不溶物を除き、ろ液を濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-6-(4-ペンテニル) ピリミジンを白色結晶として 370mg 得た。

融点 44.5~45.5°C

(第2工程) 4-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-6-(4-ペンテニル) ピリミジン 350mg を塩化メチレン 5ml に溶かした。浴を氷水で冷却し、この溶液に攪拌下、70% m-クロロ過安息香酸 217mg を添加した。添加後、この混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣に n-ヘキサンと酢酸エチルを加えて、炭酸水素ナトリウム水溶液で 4 回洗浄し、水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物を白色結晶として 160mg 得た。

融点 63.0~64.0°C

## 参考例 7

2-クロロ-4-メチル-6-フェニル-1,3,5-トリアジン

(第1工程) 2,4,6-トリクロロ-1,3,5-トリアジン 50gに乾燥テトラヒドロフラン 300mlを加えて室温で攪拌しながら、2 Mフェニルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液 150mlを約30分かけて滴下した。滴下後、室温で1時間攪拌した後、反応液を濃縮した。得られた残渣に氷水を加えてエーテルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。得られた結晶をイソプロパノールから再結晶して2,4-ジクロロ-6-フェニル-1,3,5-トリアジンの微黄色結晶 21.1g得た。

(第2工程) 2,4-ジクロロ-6-フェニル-1,3,5-トリアジン 17gを乾燥テトラヒドロフラン85mlに溶かし、浴を氷水で冷却し、1 Mメチルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液 135mlを約30分かけて滴下した。滴下後、室温で2時間攪拌した後、反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物を白色結晶として3.6g得た。

## 参考例 8

2-ベンジルオキシフェニル-4-ヒドロキシ-6-メチルピリミジン

(第1工程) 4-ベンジルオキシベンゾニトリル23gにメタノール 200mlを加えて懸濁させ、浴を氷水で冷却しながら塩酸ガスを約1時間かけて吹き込んだ。その後、同温で2時間攪拌し、室温で1.5時間攪拌した。反応液にエーテルを加えて、析出した結晶をろ過して白色結晶28gを得た。この結晶にメタノール 200mlを加えて懸濁

## 3 6

させ、浴を氷水で冷却しながらアンモニアガスを約1時間かけて吹き込んだ。その後室温で15時間攪拌した。反応液を濃縮して、得られた残留物に酢酸エチルを加えて、析出した結晶をろ取り、乾燥して4-ベンジルオキシベンズアミジン塩酸塩を白色結晶として21.6 g 得た。

(第2工程) 4-ベンジルオキシベンズアミジン塩酸塩12 g、アセト酢酸エチル6.3 g、炭酸カリウム13.9 g 及びエタノール 144 ml の混合物を24時間加熱還流した。反応液をろ過し、不溶物を除いてろ液を濃縮した。得られた残留物に水を加え、酢酸で中和した。析出した結晶をろ取り、水洗、乾燥して目的化合物を白色結晶として12.0 g 得た。

## 実施例 1

4-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-6-(5-ビペリジノベンチルオキシ)ピリミジン塩酸塩

乾燥THF 155 ml と乾燥DMF 33 ml の混合溶媒中に60%水素化ナトリウム(NaH) 3.59 g を加え、室温で攪拌下、5-ビペリジノ-1-ペンタノール 7.06 g を加えて10分間攪拌した。次に4-クロロ-6-(4-フルオロフェニル)-2-メチルピリミジン 10 g を加えて室温で20時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮して残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーゲル C-200/登録商標、1%メタノール含有クロロホルム)で精製し、微黄色油状物を得た。これをメタノールに溶かし、1N塩酸を加えてpH 5とした後、濃縮した。残留物にエーテルを加えて、析出した結晶をろ取した。この結晶をア

## 3 7

セトニトリルから再結晶して I 型又は I I 型の白色結晶を得た。

## I 型結晶

融点 184-186 °C

元素分析値 ( $C_{21}H_{28}FN_3O \cdot HCl$  として)

計算値(%) C: 64.03 H: 7.42 N: 10.67

実測値(%) C: 63.82 H: 7.39 N: 10.70

## I I 型結晶

融点 182-184 °C

元素分析値 ( $C_{21}H_{28}FN_3O \cdot HCl$  として)

計算値(%) C: 64.03 H: 7.42 N: 10.67

実測値(%) C: 63.80 H: 7.38 N: 10.74

実施例 1 と同様にして以下の化合物を合成した。

## 実施例 2

4-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-6-(4-ピペリジノブトキシ) ピ  
リミジン塩酸塩

融点 174-176 °C

元素分析値 ( $C_{20}H_{26}FN_3O \cdot HCl$  として)

計算値(%) C: 63.23 H: 7.16 N: 11.06

実測値(%) C: 62.83 H: 7.23 N: 11.01

## 実施例 3

4-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-6-(6-ピペリジノヘキシルオキ  
シ) ピリミジン塩酸塩

融点 190.5-192 °C

元素分析値 ( $C_{22}H_{30}FN_3O \cdot HCl$  として)

## 3 8

計算値(%) C: 64.77 H: 7.66 N: 10.30

実測値(%) C: 64.49 H: 7.66 N: 10.48

## 実施例 4

2-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-6-(4-ピペリジノブトキシ) ピ  
リミジン塩酸塩

融点 168-172 °C

元素分析値 ( $C_{20}H_{28}FN_3O \cdot HCl$  として)

計算値(%) C: 63.23 H: 6.90 N: 11.06

実測値(%) C: 63.10 H: 7.11 N: 10.80

## 実施例 5

2-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-6-(5-ピペリジノベンチルオキ  
シ) ピリミジン塩酸塩

融点 184-185 °C

元素分析値 ( $C_{21}H_{28}FN_3O \cdot HCl$  として)

計算値(%) C: 64.03 H: 7.42 N: 10.67

実測値(%) C: 63.80 H: 7.52 N: 10.60

## 実施例 6

4-(2-クロロフェニル)-2-メチル-6-(4-ピペリジノブトキシ) ピリ  
ミジン塩酸塩

融点 147-149 °C

元素分析値 ( $C_{20}H_{28}ClN_3O \cdot HCl$  として)

計算値(%) C: 60.01 H: 6.87 N: 10.60

実測値(%) C: 60.43 H: 7.05 N: 10.80

## 実施例 7



## 3 9

4-(2,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-6-(4-ピペリジノブトキシ)  
ピリミジン塩酸塩

融点 144-146 °C

元素分析値 ( $C_{20}H_{25}Cl_2N_5O \cdot HCl$  として)

計算値(%) C: 55.76 H: 6.08 N: 9.75

実測値(%) C: 55.40 H: 6.21 N: 9.74

## 実施例 8

4-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-6-[4-(4-フェニルピペリジ  
ノ)ブトキシ]ピリミジン塩酸塩

融点 169-171 °C

元素分析値 ( $C_{26}H_{30}FN_5O \cdot HCl$  として)

計算値(%) C: 68.48 H: 6.85 N: 9.21

実測値(%) C: 68.20 H: 7.01 N: 9.27

## 実施例 9

2-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-6-[4-(4-フェニルピペラジ  
ノ)ブトキシ]ピリミジン塩酸塩

融点 148-153 °C

元素分析値 ( $C_{26}H_{30}FN_5O \cdot HCl$  として)

計算値(%) C: 68.48 H: 6.85 N: 9.21

実測値(%) C: 68.20 H: 6.89 N: 9.03

## 実施例 10

2-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-6-[4-(4-フェニルピペラジ  
ノ)ブトキシ]ピリミジン マレイン酸塩

実施例 1 と同様に反応させた後、マレイン酸エタノール溶液を用

## 4 0

いて目的化合物を得た。融点 218 °C (分解)

元素分析値 ( $C_{25}H_{23}FN_4O \cdot C_4H_4O_4$  として)

計算値(%) C: 64.91 H: 6.20 N: 10.44

実測値(%) C: 64.93 H: 6.24 N: 10.32

実施例 1 又は実施例 1 1 と同様にして以下の化合物を合成した。

## 実施例 1 1

2-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-6-[4-(4-フェニルピペラジ  
ノ) ブトキシ] ピリミジン マレイン酸塩

融点 155-156 °C

元素分析値 ( $C_{25}H_{23}FN_4O \cdot C_4H_4O_4$  として)

計算値(%) C: 64.91 H: 6.20 N: 10.44

実測値(%) C: 64.81 H: 6.29 N: 10.48

## 実施例 1 2

2,4-ビス (4-フルオロフェニル)-6-(4-ピペリジノブトキシ) ピリ  
ミジン塩酸塩

融点 207-208.5 °C

元素分析値 ( $C_{25}H_{27}F_2N_5O \cdot HCl$  として)

計算値(%) C: 65.28 H: 6.14 N: 9.14

実測値(%) C: 65.05 H: 6.26 N: 9.08

## 実施例 1 3

2,4-ビス (4-フルオロフェニル)-6-(5-ピペリジノベンチルオキ  
シ) ピリミジン塩酸塩

融点 196-198.5 °C

元素分析値 ( $C_{26}H_{29}F_2N_5O \cdot HCl$  として)

## 4 1

計算値(%) C: 65.88 H: 6.38 N: 8.87

実測値(%) C: 65.50 H: 6.44 N: 8.64

## 実施例 1 4

4-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-6-[4-(4-フェニルピペリジノ)ブトキシ]ピリミジン塩酸塩

4-(4-フェニルピペリジノ)-1-ブタノールと6-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-クロロ-2-メチルピリミジンを用いて、後記する参考例 2 5 と同様にして目的化合物を得た。融点 182-183 °C  
元素分析値 ( $C_{26}H_{31}N_3O_2 \cdot HCl$  として)

計算値(%) C: 68.78 H: 7.10 N: 9.26

実測値(%) C: 68.58 H: 6.96 N: 8.99

## 実施例 1 5

2-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピペリジノブトキシ)-6-メチルピリジン塩酸塩

参考例 3 で得た4-(4-クロロブトキシ)-2-(4-フルオロフェニル)-6-メチルピリジン 1.45g、ピペリジン 1.26g及びDMF 12mlの混合物を 100°Cで 1.5時間攪拌した。反応液を冷却し、氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で数回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物を油状物として1.2g得た。これをメタノールに溶かし、1N塩酸3.5mlを加えpH 5とし、濃縮した。残留物にエーテルを加えて結晶をろ取し、結晶をアセトニトリルとエーテルの混合溶媒から再結晶し、目的化合物を白色結晶として1.02g得た。融点 164-166 °C

## 4 2

元素分析値 ( $C_{21}H_{27}FN_2O \cdot HCl$  として)

計算値(%) C: 66.57 H: 7.45 N: 7.39

実測値(%) C: 66.21 H: 7.45 N: 7.09

実施例 1 5 と同様にして以下の化合物を得た。

## 実施例 1 6

4-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-6-(3-ピペリジノプロポキシ)

ピリジン塩酸塩

融点 135 °C

元素分析値 ( $C_{20}H_{25}FN_2O \cdot HCl$  として)

計算値(%) C: 65.83 H: 7.18 N: 7.68

実測値(%) C: 65.40 H: 7.24 N: 7.44

## 実施例 1 7

4-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-6-(4-ピペリジノブトキシ) ピ

リジン塩酸塩

融点 148.5-150.5 °C

元素分析値 ( $C_{21}H_{27}FN_2O \cdot HCl$  として)

計算値(%) C: 66.57 H: 7.45 N: 7.39

実測値(%) C: 66.54 H: 7.57 N: 7.41

## 実施例 1 8

4-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-6-(5-ピペリジノペンチルオキ

シ) ピリジン塩酸塩

融点 138-140 °C

元素分析値 ( $C_{22}H_{29}FN_2O \cdot HCl$  として)

計算値(%) C: 67.25 H: 7.70 N: 7.13

## 4 3

実測値(%) C: 67.00 H: 7.68 N: 6.95

## 実施例 1 9

2,4-ビス(4-フルオロフェニル)-6-(4-ピペリジノブトキシ) ピリジン塩酸塩

融点 219-220.5 °C

元素分析値 ( $C_{24}H_{28}F_2N_2O \cdot HCl$  として)

計算値(%) C: 68.04 H: 6.37 N: 6.10

実測値(%) C: 68.40 H: 6.37 N: 6.20

## 実施例 2 0

2,4-ビス(4-フルオロフェニル)-6-(5-ピペリジノベンチルオキシ) ピリジン塩酸塩

融点 165-166.5 °C

元素分析値 ( $C_{27}H_{30}F_2N_2O \cdot HCl$  として)

計算値(%) C: 68.56 H: 6.61 N: 5.92

実測値(%) C: 68.57 H: 6.74 N: 5.99

実施例 1 と同様にして次の化合物を得た。

## 実施例 2 1

4-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-6-(1-メチル-4-ピペリジノブトキシ) ピリミジン塩酸塩

融点 146 °C

元素分析値 ( $C_{21}H_{28}FN_3O \cdot HCl$  として)

計算値(%) C: 64.03 H: 7.42 N: 10.67

実測値(%) C: 63.90 H: 7.44 N: 10.42

## 実施例 2 2

4-(4-フルオロフェニル)-6-[5-(4-ヒドロキシピペリジノ)ペンチ  
ルオキシ]-2-メチルピリミジン塩酸塩

参考例 1 で得た 4-(4-フルオロフェニル)-6-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン 4g、1,5-ジブロムペンタン 13.5 g、炭酸銀 2.97 g 及びトルエン 160ml の混合物を 50 時間加熱還流した。反応液をろ過し、不溶物を除き、ろ液を濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、無色油状物 2.6g を得た。この油状物 800mg に 4-ヒドロキシピペリジン 275 mg、炭酸カリウム 468mg 及びアセトニトリル 8 ml を加えて、室温で 19 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、油状物 600 mg を得た。この油状物をメタノールに溶かし、1N HCl 1.61ml を加えて pH 5 とし、濃縮した。得られた残留物にイソプロピルエーテルを加えて析出した結晶をろ取し、アセトニトリル/イソプロピルエーテルから再結晶して目的化合物の白色結晶 559mg を得た。融点 167.0~169.5 °C  
元素分析値 ( $C_{21}H_{21}FN_3O_2 \cdot HCl$  として)

計算値(%) C: 61.53 H: 7.13 N: 10.25

実測値(%) C: 61.42 H: 7.09 N: 10.47

実施例 2 3

4-(4-フルオロフェニル)-6-(4-ヒドロキシ-5-ピペリジノペンチ  
ルオキシ)-2-メチルピリミジン塩酸塩

参考例 6 で得た 4-(4,5-エポキシペンチルオキシ)-6-(4-フルオロフェニル)-2-メチルピリミジン 160mg、ピペリジン 140mg 及び

## 4 5

アセトニトリル 3 ml の混合物を 80℃ で 20 時間攪拌した。反応液を冷却し、氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、油状物 158mg を得た。この油状物をメタノールに溶かし、1N HCl 0.42ml を加えて pH 5 とし、濃縮した。残留物にイソプロピルエーテルを加えて析出した結晶をろ取し、アセトニトリルから再結晶して目的化合物の白色結晶 121mg を得た。融点 149.0～150.5 °C

元素分析値 ( $C_{21}H_{28}FN_3O_2 \cdot HCl$  として)

計算値(%) C: 61.53 H: 7.13 N: 10.25

実測値(%) C: 61.36 H: 7.06 N: 10.25

実施例 1 と同様にして以下の化合物を得た。

## 実施例 2 4

4-[5-(N,N-ジエチルアミノ)ペンチルオキシ]-6-(4-フルオロフェニル)-2-メチルピリミジン塩酸塩

融点 134.5～136.5 °C

元素分析値 ( $C_{20}H_{28}FN_3O \cdot HCl \cdot 1/4H_2O$  として)

計算値(%) C: 62.17 H: 7.69 N: 10.87

実測値(%) C: 62.15 H: 7.68 N: 10.84

## 実施例 2 5

2-メチル-4-(5-ピペリジノペンチルオキシ)-6-(2-チエニル)ピリミジン塩酸塩

融点 192.5～194.0 °C

元素分析値 ( $C_{19}H_{27}N_5OS \cdot HCl$  として)

## 4 6

計算値(%) C: 59.75 H: 7.39 N: 11.00

実測値(%) C: 59.35 H: 7.32 N: 10.98

## 実施例 2 6

2-メチル-4-(5-ピペリジノベンチルオキシ)-6-(ピリジン-4-イル  
)ピリミジン塩酸塩

融点 178.5~179.5 °C

元素分析値( $C_{20}H_{28}N_4O \cdot HCl$  として)

計算値(%) C: 63.73 H: 7.75 N: 14.86

実測値(%) C: 63.38 H: 7.70 N: 14.86

## 実施例 2 7

4-(4-フルオロフェニル)-6-メチル-2-(5-ピペリジノベンチルオキ  
シ)ピリミジン塩酸塩

参考例 4 で得た4-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-6-メチル  
ピリミジンを用いて実施例 2 2 と同様にして目的化合物を得た。

融点 173.5~175.0 °C

元素分析値( $C_{21}H_{28}FN_3O \cdot HCl$  として)

計算値(%) C: 64.03 H: 7.42 N: 10.67

実測値(%) C: 63.85 H: 7.48 N: 10.82

実施例 2 7 と同様にして次の化合物を得た。

## 実施例 2 8

4-(4-フルオロフェニル)-6-メチル-2-(5-ピペリジノベンチルチオ  
)ピリミジン塩酸塩

融点 156~158 °C

元素分析値( $C_{21}H_{28}FN_3S \cdot HCl \cdot 1/4H_2O$  として)



## 47

計算値(%) C: 60.85 H: 7.17 N: 10.14

実測値(%) C: 60.80 H: 7.05 N: 10.02

実施例1と同様にして次の化合物を得た。

## 実施例29

4-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-6-(3-ピペリジノプロピルチオ

) ピリミジン塩酸塩

融点 192~194 °C

元素分析値( $C_{18}H_{24}FN_3S \cdot HCl \cdot 1/4H_2O$  として)

計算値(%) C: 59.05 H: 6.59 N: 10.87

実測値(%) C: 58.96 H: 6.54 N: 10.79

## 実施例30

4-(4-フルオロフェノキシ)-2-メチル-6-(5-ピペリジノペンチルオ

キシ) ピリミジン塩酸塩

60% NaH 51mgをTHF 4.3ml とDMF 0.9 mlの混合溶媒に懸濁した。

室温で攪拌下、5-ピペリジノ-1-ペンタノール 218mgをこの懸濁液に加え、30分間室温で攪拌した後、参考例5で得た2,4-ビス(4-フルオロフェノキシ)-6-メチルピリミジン400 mgを加え、18時間室温で攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して油状の残渣600 mgを得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーゲル C-200 (登録商標)、クロロホルム→クロロホルム:メタノール=25:1)で精製し、淡黄色油状物200 mgを得た。この油状物 190mgをメタノールに溶かし、1NHCl 0.5 mlを加えてpH 5として減圧濃縮した。残渣にエーテルを加え、析出した結晶をろ取した。結晶をエー

## 4 8

テルで洗浄後、アセトンから再結晶して目的化合物の白色結晶 137 mgを得た。融点 164~165 °C

元素分析値( $C_{21}H_{21}FN_3O_2 \cdot HCl$  として)

計算値(%) C: 61.53 H: 7.13 N: 10.25

実測値(%) C: 61.40 H: 7.08 N: 10.26

## 実施例 3 1

4-(4-フルオロフェニルチオ)-2-メチル-6-(5-ピペリジノペンチル  
オキシ) ピリミジン塩酸塩

参考例 5 と同様にして得られた4,6-ビス(4-フルオロフェニルチオ)-2-メチルピリミジンを用いて実施例 3 0 と同様にして目的化合物の淡黄色結晶を得た。

融点 127~131 °C (アセトン/エーテルから再結晶)

元素分析値( $C_{21}H_{21}FN_3OS \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$ として)

計算値(%) C: 57.98 H: 6.72 N: 9.66

実測値(%) C: 58.03 H: 6.86 N: 9.62

実施例 1 と同様にして以下の化合物を得た。

## 実施例 3 2

4-(4-フルオロベンジル)-2-メチル-6-(5-ピペリジノペンチルオキシ)  
シ) ピリミジン塩酸塩

融点 109~115 °C

元素分析値( $C_{22}H_{21}FN_3O \cdot HCl \cdot H_2O$ として)

計算値(%) C: 62.03 H: 7.81 N: 9.86

実測値(%) C: 62.30 H: 8.10 N: 9.94

## 実施例 3 3

## 4 9

2-メチル-4-フェネチル-6-(5-ビペリジノベンチルオキシ) ピリミジン塩酸塩

融点 128~130 °C

元素分析値( $C_{23}H_{33}N_3O \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$ として)

計算値(%) C: 66.89 H: 8.54 N: 10.17

実測値(%) C: 66.83 H: 8.35 N: 10.17

## 実施例 3 4

2,5-ジメチル-4-(4-フルオロフェニル)-6-(4-ビペリジノブトキシ) ピリミジン塩酸塩

融点 154~157 °C

元素分析値( $C_{21}H_{28}FN_3O \cdot HCl$ として)

計算値(%) C: 64.03 H: 7.42 N: 10.67

実測値(%) C: 63.86 H: 7.30 N: 10.61

## 実施例 3 5

4-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-6-(4-ビペリジノブトキシ) ピリミジン塩酸塩

融点 146~149 °C

元素分析値( $C_{20}H_{28}FN_3O \cdot HCl$ として)

計算値(%) C: 63.23 H: 7.16 N: 11.06

実測値(%) C: 63.01 H: 7.10 N: 11.08

## 実施例 3 6

2-メチル-4-フェニル-6-(4-ビペリジノブトキシ)-1,3,5-トリアジン塩酸塩

融点 177~178 °C

50

元素分析値( $C_{11}H_{12}N_4O \cdot HCl$  として)

計算値(%) C: 62.88 H: 7.50 N: 15.44

実測値(%) C: 62.55 H: 7.68 N: 15.28

実施例 37

2-メチル-4-フェニル-6-(3-ピペリジノプロポキシ)-1,3,5-トリアジン塩酸塩

融点 175~178 °C

元素分析値( $C_{11}H_{12}N_4O \cdot HCl$  として)

計算値(%) C: 61.97 H: 7.22 N: 16.06

実測値(%) C: 61.87 H: 7.41 N: 16.14

実施例 38

2-(4-クロロフェニル)-4-メチル-6-(3-ピペリジノプロポキシ)-1,3,5-トリアジン マレイン酸塩

融点 125~128 °C

元素分析値( $C_{11}H_{12}ClN_4O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 1/4H_2O$  として)

計算値(%) C: 56.53 H: 5.93 N: 11.99

実測値(%) C: 56.22 H: 6.07 N: 12.01

実施例 39

2-メチル-4-フェニル-6-[3-(4-フェニルピペリジノ)プロポキシ]-1,3,5-トリアジン塩酸塩

融点 159~163 °C

元素分析値( $C_{21}H_{22}N_4O \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$  として)

計算値(%) C: 66.58 H: 6.75 N: 12.94

実測値(%) C: 66.56 H: 7.15 N: 13.30

## 実施例 40

2-メチル-4-(2-ナフチル)-6-(4-ピペリジノブトキシ) ピリミジン塩酸塩

融点 174~175 °C

元素分析値 ( $C_{24}H_{29}N_3O \cdot HCl$  として)

計算値(%) C: 69.97 H: 7.34 N: 10.20

実測値(%) C: 69.80 H: 7.20 N: 10.21

式〔I〕で表される化合物の製造例を以下に掲げる。製法を特に記載していないものは、実施例1と同様に製造したものである。

## 参考例 9

4-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-6-(2-ピペリジノエトキシ) ピリミジン塩酸塩

融点 198-199 °C

元素分析値 ( $C_{17}H_{22}FN_3O \cdot HCl$  として)

計算値(%) C: 61.45 H: 6.59 N: 11.94

実測値(%) C: 61.23 H: 6.78 N: 11.74

## 参考例 10

4-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-6-(3-ピペリジノプロポキシ)ピリミジン塩酸塩

融点 195.5-197 °C

元素分析値 ( $C_{17}H_{22}FN_3O \cdot HCl$  として)

計算値(%) C: 62.37 H: 6.89 N: 11.48

実測値(%) C: 62.00 H: 7.03 N: 11.13

## 参考例 11

## 5 2

2-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-6-(2-ピペリジノエトキシ) ピ  
リミジン塩酸塩

融点 216-218 °C

元素分析値 ( $C_{11}H_{12}FN_3O \cdot HCl$  として)

計算値(%) C: 61.45 H: 6.56 N: 11.94

実測値(%) C: 61.10 H: 6.78 N: 11.63

## 参考例 1 2

2-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-6-(3-ピペリジノプロポキシ) ピ  
リミジン塩酸塩

融点 205-206.5 °C

元素分析値 ( $C_{11}H_{12}FN_3O \cdot HCl$  として)

計算値(%) C: 62.37 H: 6.89 N: 11.48

実測値(%) C: 62.01 H: 6.99 N: 11.47

## 参考例 1 3

2-(4-クロロフェニル)-4-メチル-6-(3-ピペリジノプロポキシ) ピ  
リミジン塩酸塩

融点 212-214 °C

元素分析値 ( $C_{11}H_{12}ClN_3O \cdot HCl$  として)

計算値(%) C: 59.69 H: 6.59 N: 10.99

実測値(%) C: 59.23 H: 6.53 N: 10.80

## 参考例 1 4

4-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-6-[2-(4-フェニルピペリジ  
ノ)エトキシ] ピリミジン塩酸塩

融点 184-186 °C

## 5 3

元素分析値 ( $C_{24}H_{28}FN_3O \cdot HCl$  として)

計算値(%) C: 67.36 H: 6.36 N: 9.82

実測値(%) C: 67.10 H: 6.73 N: 9.78

## 参考例 1 5

4-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-6-[3-(4-フェニルピペリジ  
ノ)プロボキシ]ピリミジン塩酸塩

融点 169-171 °C

元素分析値 ( $C_{25}H_{28}FN_3O \cdot HCl$  として)

計算値(%) C: 68.09 H: 6.40 N: 9.53

実測値(%) C: 67.80 H: 6.60 N: 9.31

## 参考例 1 6

2-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-6-[2-(4-フェニルピペリジ  
ノ)エトキシ]ピリミジン塩酸塩

融点 211-212 °C

元素分析値 ( $C_{24}H_{28}FN_3O \cdot HCl$  として)

計算値(%) C: 67.36 H: 6.36 N: 9.82

実測値(%) C: 67.01 H: 6.49 N: 9.61

## 参考例 1 7

2-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-6-[3-(4-フェニルピペリジ  
ノ)プロボキシ]ピリミジン塩酸塩

融点 195-198 °C

元素分析値 ( $C_{25}H_{28}FN_3O \cdot HCl$  として)

計算値(%) C: 67.94 H: 6.61 N: 9.51

実測値(%) C: 67.82 H: 6.50 N: 9.49

## 参考例 18

2-(4-クロロフェニル)-4-メチル-6-[2-(4-フェニルピペリジノ)  
エトキシ]ピリミジン塩酸塩

融点 208.5-210 °C

元素分析値 ( $C_{24}H_{26}ClN_3O \cdot HCl$  として)

計算値(%) C: 64.86 H: 6.12 N: 9.46

実測値(%) C: 64.62 H: 6.10 N: 9.42

## 参考例 19

2-(4-フルオロフェニル)-4-[3-[4-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,6-  
テトラヒドロピリジン-1-イル]プロボキシ]-6-メチルピリミジ  
ン塩酸塩

融点 197.5-199.5 °C

元素分析値 ( $C_{25}H_{25}F_2N_3O \cdot HCl$  として)

計算値(%) C: 65.57 H: 5.72 N: 9.18

実測値(%) C: 65.30 H: 5.68 N: 9.12

## 参考例 20

2-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-6-[3-(4-フェニル-1,2,3,6-  
テトラヒドロピリジン-1-イル)プロボキシ]ピリミジン塩酸塩

融点 197-199 °C

元素分析値 ( $C_{25}H_{25}FN_3O \cdot HCl$  として)

計算値(%) C: 68.25 H: 6.19 N: 9.55

実測値(%) C: 68.08 H: 6.24 N: 9.31

## 参考例 21

2-(4-フルオロフェニル)-4-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリ



## 5 5

ジノ] プロボキシ]-6-メチルピリミジン塩酸塩

融点 186-187 °C

元素分析値 ( $C_{26}H_{27}F_2N_3O \cdot HCl$  として)

計算値(%) C: 65.28 H: 6.14 N: 9.14

実測値(%) C: 64.90 H: 6.23 N: 8.90

## 参考例 2 2

2-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-6-[3-(4-(ピリジン-4-イル)  
ピベリジノ] プロボキシ] ピリミジン塩酸塩

融点 186-187 °C

元素分析値 ( $C_{24}H_{27}FN_4O \cdot HCl$  として)

計算値(%) C: 65.08 H: 6.37 N: 12.65

実測値(%) C: 64.80 H: 6.46 N: 12.35

## 参考例 2 3

4-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-6-[3-(4-フェニルピベラジ  
ノ) プロボキシ] ピリミジン マレイン酸塩

融点 158-159 °C

元素分析値 ( $C_{24}H_{27}FN_4O \cdot C_4H_4O_4$  として)

計算値(%) C: 64.36 H: 5.98 N: 10.72

実測値(%) C: 64.02 H: 5.93 N: 10.60

## 参考例 2 4

2-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-6-[3-(4-フェニルピベラジ  
ノ) プロボキシ] ピリミジン マレイン酸塩

融点 174-175 °C

元素分析値 ( $C_{24}H_{27}FN_4O \cdot C_4H_4O_4$  として)

## 5 6

計算値(%) C: 64.36 H: 5.98 N: 10.72

実測値(%) C: 64.62 H: 6.01 N: 10.79

## 参考例 2 5

2-(4-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-6-(3-ピペリジノプロポキシ)ピリミジン塩酸塩

乾燥THF 13mlと乾燥DMF 1.5mlの混合溶媒中に60%水素化ナトリウム(NaH) 258mgを加えた。室温で攪拌下、この混合物に3-ピペリジノ-1-プロパノール 461mgを加えて10分間攪拌した。この反応液に、参考例8で得た2-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-クロロ-6-メチルピリミジン1gを加えて室温で48時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮して残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーゲル C-200/登録商標、クロロホルム)で精製し、微黄色油状物1.08gを得た。これをエタノールに溶かし、5%パラジウムカーボン(Pd/C)を加えて常温常圧で接触還元した。反応液をろ過し、ろ液を濃縮した。残留物をメタノールに溶かし、1N塩酸を加えてpH 5とした後、濃縮した。残留物にエーテルを加えて結晶をろ取した。結晶をメタノールから再結晶し、目的化合物を白色結晶として572mg得た。融点 248-249 °C

元素分析値 ( $C_{19}H_{25}N_3O_2 \cdot HCl$  として)

計算値(%) C: 62.71 H: 7.20 N: 11.55

実測値(%) C: 62.36 H: 7.22 N: 11.76

同様にして以下の化合物を得た。

## 参考例 2 6

## 5 7

4-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-6-(2-ピペリジノエトキシ)  
ピリミジン塩酸塩

融点 301 °C

元素分析値 ( $C_{13}H_{23}N_3O_2 \cdot HCl$  として)

計算値(%) C: 61.80 H: 6.91 N: 12.01

実測値(%) C: 61.50 H: 6.83 N: 11.87

## 参考例 2 7

4-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-6-(3-ピペリジノプロポキ  
シ)ピリミジン塩酸塩

融点 234-235 °C

元素分析値 ( $C_{13}H_{23}N_3O_2 \cdot HCl$  として)

計算値(%) C: 62.71 H: 7.20 N: 11.55

実測値(%) C: 62.45 H: 7.24 N: 11.51

## 参考例 2 8

4-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-6-[2-(4-フェニルピペリジ  
ノ)エトキシ]ピリミジン塩酸塩

融点 185 °C (分解)

元素分析値 ( $C_{24}H_{27}N_3O_2 \cdot HCl$  として)

計算値(%) C: 67.67 H: 6.63 N: 9.86

実測値(%) C: 67.30 H: 6.58 N: 9.72

## 参考例 2 9

2-(4-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-6-[3-(4-フェニルピペリジ  
ノ)プロポキシ]ピリミジン塩酸塩

融点 229-230.5 °C

## 5 8

元素分析値 ( $C_{25}H_{29}N_3O_2 \cdot HCl$  として)

計算値(%) C: 68.25 H: 6.87 N: 9.55

実測値(%) C: 67.91 H: 7.01 N: 9.64

参考例 3 0

4-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-6-[3-(4-フェニルピペラジ  
ノ)プロポキシ]ピリミジン マレイン酸塩

融点 210 °C

元素分析値 ( $C_{24}H_{28}N_4O_2 \cdot C_4H_4O_4$  として)

計算値(%) C: 64.60 H: 6.20 N: 10.76

実測値(%) C: 64.20 H: 6.47 N: 10.36

参考例 3 1

2-(4-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-6-[3-[4-フェニルピペラジ  
ノ)プロポキシ]ピリミジン塩酸塩

融点 253-254 °C

元素分析値 ( $C_{24}H_{28}N_4O_2 \cdot HCl$  として)

計算値(%) C: 65.37 H: 6.63 N: 12.71

実測値(%) C: 64.98 H: 6.73 N: 12.33

参考例 3 2

4-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-6-[2-[4-(2-メトキシフェニル  
ノ)ピペラジノ]エトキシ]ピリミジン塩酸塩

融点 193.0~194.5 °C

元素分析値 ( $C_{24}H_{27}FN_4O_2 \cdot HCl$  として)

計算値(%) C: 62.81 H: 6.15 N: 12.21

実測値(%) C: 62.68 H: 6.18 N: 12.34

## 参考例 33

4-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-6-[2-(4-フェニルピペラジノ)  
) エトキシ] ピリミジン塩酸塩

融点 201~204 °C

元素分析値(C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>4</sub>O · HCl として)

計算値(%) C: 64.40 H: 6.11 N: 13.06

実測値(%) C: 64.21 H: 6.10 N: 13.26

## 製剤例 1

以下の処方に従って、1 mlの注射剤を常法により調製できる。

## 処方

実施例 1 の本発明化合物	1 mg
塩化ナトリウム	9 mg
注射用水	適量

## 製剤例 2

以下の処方に従って、1 mlの注射剤を常法により調製できる。

## 処方

実施例 2 の本発明化合物	1 mg
ブドウ糖	48mg
リン酸二水素ナトリウム	1.25mg
リン酸一水素ナトリウム	0.18mg
注射用水	適量

## 製剤例 3

以下の処方に従って、1 mlの注射剤を常法により調製できる。

## 処方

## 60

実施例 4 の本発明化合物	1 mg
ソルビット	48mg
ベンジルアルコール	20mg
リン酸二水素ナトリウム	2.5mg
リン酸一水素ナトリウム	0.36mg
注射用水	適量

## 製剤例 4

以下の処方に従って、常法により 120mgの錠剤を調製できる。

## 処方

実施例 3 の本発明化合物	3 mg
乳糖	58mg
トウモロコシデンプン	30mg
結晶セルロース	20mg
ヒドロキシプロピルセルロース	7 mg
ステアリン酸マグネシウム	2 mg

## 試験例 1

砂ネズミを用いた遅発性神経細胞壊死(Delayed Neuronal Damage、

以下 DNDと略す) 抑制作用

本発明化合物の遅発性神経細胞壊死抑制作用は、砂ネズミを用いた試験により確認した。この試験方法は、in vivo での評価法のうち、最も広く用いられており、これらの試験で神経細胞壊死抑制作用を示す薬物は、ヒトでの臨床効果を期待できるという報告がある（現代医療 24 129-133(1992)、Neurology 1987, 37 1281-1287）。

実験方法

体重60-80gの雄性砂ネズミをペントバルビタールナトリウム35mg/kg i.p.で麻酔して背位に固定し、頸部皮膚を切開した後、両側の総頸動脈を露出し縫合糸を懸けた。縫合糸の両端をポリエチレンチューブに通し、切開創の縫合の際、チューブの他端から縫合糸が出た状態でチューブを頸部皮膚に固定しておいた。翌日、無麻酔下に、縫合糸の両端を軽く引出し、この縫合糸の懸かっている頸動脈をチューブ内に屈曲して引き込むことにより頸動脈を閉塞させた。5分間の両側総頸動脈閉塞による一過性脳虚血を負荷した後、再灌流を行った。7日後に脳を摘出し、固定した。海馬を中心とする切片を作製し、0.05%クレジルヴァイオレット(cresyl violet)によるニッスル(Nissle)染色を行った後、海馬 CA-1 領域における錐体細胞の変性や壊死を顕微鏡下観察した。以下の様な基準で神経障害の程度を判定した。

#### 海馬 CA-1 領域における神経細胞壊死の判定基準

スコア	錐体細胞の変性および壊死		
0	0	—	10% 障害(ほぼ正常)
1	10	—	25% 障害
2	25	—	50% 障害
3	50	—	75% 障害
4	75	—	100% 障害

被験薬物は、生理食塩水に溶解し、5分間の虚血後再灌流と共に腹腔内に投与した。結果を表1に示す。

表 1 砂ネズミにおける遅発性神経細胞壊死抑制作用

	DND 抑制
	50mg/kg i. p.
コントロール	4.00 (5)
実施例 1 の化合物	0.60 (5) **
実施例 2 の化合物	0.80 (5) **
実施例 3 の化合物*1	0.60 (5) **
実施例 4 の化合物	0.60 (5) **
実施例 16 の化合物	0.60 (5) **
実施例 18 の化合物	0.80 (5) **
実施例 21 の化合物	0.60 (5) **
参考例 10 の化合物	0.60 (5) **

\*\* :  $p < 0.01$  (ウイルコクソンのU検定)

\*1 : 30mg/kg. i. p. 投与

( ) 内は動物数を示す。

上記の成績から明らかなように本発明化合物は、砂ネズミを用いた一過性脳虚血モデルで神経細胞壊死を著明に抑制した。また、本発明化合物は、経口投与でも遅発性神経細胞壊死を抑制した。さらに、虚血後、例えば、1～2時間経過した後、被験薬物として実施例 1 の化合物を単回投与しても遅発性神経細胞壊死に対して抑制作用を示した。

これらの結果から、本発明化合物は、脳血管障害後遺症の予防に有用であるととも治療剤としても有用である。



## 試験例2

ラットを用いた中大脳動脈閉塞 (Middle Cerebral Artery Occlusion、以下MCAOと略す) モデルにおける脳梗塞抑制作用

本発明化合物の脳梗塞抑制作用は、ラットを用いた中大脳動脈閉塞モデルで確認した。このモデルは、ヒトの脳梗塞に類似した局所脳虚血モデルで、治療のためのモデルとしても有用であることが知られている (脳卒中実験ハンドブック 91-97、1990年 アイシービー発行)。この試験で脳梗塞抑制作用を示す薬物は、ヒトでの臨床効果を期待できる。

## 実験方法

生後7-8週齢のSD系雄性ラットを塩酸ケタミン120-150mg/kg i. p. で麻酔し、手術台上に側臥位に頭部を固定した。外耳孔と外眼核の中間で線状皮膚切開し、側頭筋の前縁に沿って頬骨弓まで切開した。卵円孔と眼窩裂の中間に歯科用電気ドリルで小孔を開け、硬膜を切開した。横行する嗅神経 (嗅索) 上を横切る中大脳動脈本幹を嗅索の内部でバイポーラ電極により電気凝固・切断し、切開瘡を縫合した。処置2日後、動物を断頭した後に脳を摘出し、嗅索吻側部より2mm間隔で前額断脳切片を作製した。それ自身は無色であるが生存している組織では酵素的に赤い色素に変換される2,3,5-塩化トリフェニルテトラゾリウム (TTC) の生理食塩水溶液 (2%) 中で37℃、30分間染色した。次いで前額断脳切片の写真を撮影し、画像処理装置を用いて梗塞面積を測定した。前脳吻側部より6mm尾側の前額断、即ち、線条体のレベルでの梗塞面積の組織切片全面積に対する割合及び前脳吻側部より2mm間隔で作製した前額断脳切片5枚の梗塞面

積を合計し、全ての切片の全面積に対する梗塞面積の割合を算出した。被験薬物として実施例1の化合物を用い、中大脳動脈を閉塞したのち静脈内に投与した。その結果、本発明化合物は、0.125mg/kgの投与でラットを用いた持続性の脳虚血モデルで神経細胞壊死を著明に抑制した。

### 試験例3

#### NMDA誘発痙攣抑制作用

マウスにN-メチル-D-アスパルテート(NMDA) 200mg/kgを腹腔内投与し、その後、出現する痙攣および死亡の有無を投与後30分間にわたり観察した。被験薬物として実施例1の化合物、実施例2の化合物、参考例10の化合物、参考例12の化合物を用い、NMDA投与の30分前に腹腔内投与した。その結果、本発明化合物20mg/kgは、NMDAで惹起したけいれんを抑制しなかった。このことから本発明化合物は、NMDA受容体に作用しないものと考えられる。

### 試験例4

#### 急性毒性試験

雄性SD系ラット(S1c:SD、日本エスエルシー社)を用いた。7週齢で購入し、1週間の検疫馴化期間の終了したものを、1群6匹として実験に供した。投与容量は、腹腔内投与が5ml/kg、静脈内投与が10ml/kgとした。投与量は、予備試験の結果から、死亡率0%及び100%が含まれる範囲となるように設定した。投与液は、生理食塩水を用いて調製し、0.22 $\mu$ mの滅菌フィルターでろ過したものを用いた。被験薬物として実施例1、実施例2、実施例3、実施例4、実施例16、実施例18、実施例21、参考例10の化合物を腹腔

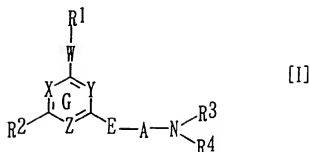
内投与し、投与当日より7日間毎日死亡の有無及び一般症状を観察した。その結果、一般症状に著明な変化を認めなかった。ちなみに実施例1の化合物のLD<sub>50</sub>は、腹腔内投与が65.8mg/kg、静脈内投与が22.8mg/kgであった。

#### 産業上の利用可能性

上記の試験結果より、本発明化合物を虚血や脳梗塞等の発症と同時に投与しても、また、発症後、数時間経過した後に投与しても、本発明化合物は優れた神経細胞壊死抑制作用を示した。且つ、毒性も低い。従って、本発明化合物は、脳血管障害急性期における神経障害抑制剤として有用である。また、脳梗塞、脳出血、頭部外傷、クモ膜下出血等の脳血管障害の治療剤として、さらには、脳血管障害に基づく後遺症（例、運動障害、けいれんのような神経症候や情緒・知的障害のような精神症候）の発症を抑制し、脳を保護する医薬として有用である。

## 請 求 の 範 囲

## 1. 次の一般式〔I〕



で表される化合物若しくはその塩、又はその溶媒和物を有効成分とする脳血管障害治療剤。

式中、 $R^1$  は、置換されていてもよいアリール又は環を構成する原子の数が5～10個の芳香族複素環基を表す。かかる芳香族複素環基は、単環又は縮合環で環構成原子として窒素、酸素又は硫黄を一つ以上含む。

さらに、かかるアリール又は芳香族複素環基は、ヒドロキシ、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アラルキル、アルケニル、アルコキシ、ハロアルキルオキシ、アルキルチオ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルオキシ、アルキルスルホニル、スルファモイル、アルカノイル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シアノ及びニトロからなる群から選択される同一又は異なった1～3個の置換基により置換されていてもよい。

$R^2$  は、水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、アルコキ

## 67

シ、アルキルチオ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ又は置換されていてもよいフェニルを表す。かかるフェニルは、ハロゲン、アルキル及びアルコキシからなる群から選択される同一又は異なった1～3個の置換基により置換されていてもよい。

$R^3$ 、 $R^4$  は同一又は異なって、水素若しくは置換されていてもよいアルキル（かかるアルキルは、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ及びジアルキルアミノからなる群から選択される置換基によって置換されていてもよい。）を表すか、又は $R^3$ と $R^4$ が隣接するNと一緒にあって $NR^3R^4$ で4～8員の環状アミノを表す。かかる環状アミノは、当該窒素のほかに環構成原子として窒素、酸素又は硫黄を有していてもよく、更にアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、オキソ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、置換されていてもよいアリール及びピリジルからなる群から選択される置換基によって置換されていてもよい。

Aは、炭素数2～10のアルキレンを表す。かかるアルキレンは、任意の位置において、アルコキシ、ヒドロキシ及びオキソからなる群から選択される同一又は異なった1～2個の置換基によって置換されていてもよい。

Eは、O又はSを表す。

Wは、単結合、O、S、又は $(CH_2)_n$ 。（式中、 $CH_2$ はアルキルによって置換されていてもよい。 $n$ は1又は2を表す。）を表す。

X、Y、Zは、同一又は異なってCH、CR（Rはアルキルを表す。）又はNを表す。但し、X、Y、Zが同時に炭素の場合は除く。

即ち、G環は、ピリジン、ピリミジン、1,3,5-トリアジンを表す。

X、Y、Zの一つ乃至三つがNの場合、その中の一つがオキシドを形成してもよい。

2.  $R^1$  がハロゲン置換フェニルであり、 $R^2$  がアルキル又はハロアルキルであり、 $-NR^3R^4$  が環構成ヘテロ原子として窒素原子1個のみを含む4～8員の環状アミノであり、Aが炭素数3～6のアルキレンであり、EがO又はSであり、Wが単結合であり、X及びZがNで、YがCH若しくは又はZがNでX及びYがCHである請求項1記載の脳血管障害治療剤。

3.  $NR^3R^4$  がピペリジノであり、Aが炭素数4～6のアルキレンであり、EがOであり、Wが単結合であり、X及びZがNでYがCH若しくはZがNでX及びYがCHである請求項1記載の脳血管障害治療剤。

4. 有効成分が4-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-6-(4-ピペリジノブトキシ)ピリミジン、4-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-6-(5-ピペリジノベンチルオキシ)ピリミジン、4-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-6-(6-ピペリジノヘキシルオキシ)ピリミジン、4-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-6-(1-メチル-4-ピペリジノブトキシ)ピリミジン、2-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-6-(4-ピペリジノブトキシ)ピリミジン、4-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-6-(3-ピペリジノプロポキシ)ピリジン及び4-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-6-(5-ピペリジノベンチルオキシ)ピリジンから成る群から選択される化合物若しくはその塩、又はその溶媒和物である請求項1～3記載の脳血管障害治療剤。

5. 請求項1～4記載の化合物若しくはその塩、又はその溶媒和物を有効成分とする脳神経細胞壊死抑制剤。

6. 請求項1～4記載の化合物若しくはその塩、又はその溶媒和物を有効成分とする脳血管障害後遺症抑制剤。

7. 一般式〔I〕において、 $\text{NR}^2\text{R}^4$  が4～8員の環状アミノであり、Aが炭素数4～10のアルキレンである請求項1記載の化合物。かかる環状アミノは環構成原子として酸素又は硫黄を有していてもよく、この環状アミノは置換基としてアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、オキソ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ピリジル又はアリールを有していてもよく、このピリジル又はアリールは、ヒドロキシ、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アラルキル、アルケニル、アルコキシ、ハロアルキルオキシ、アルキルチオ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルオキシ、アルキルスルホニル、スルファモイル、アルカノイル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シアノ、ニトロからなる群から選択される同一又は異なった1～3個の置換基により置換されていてもよい。

8. 一般式〔I〕において、 $\text{R}^1$  が、環を構成する原子の数が5～10個の芳香族複素環基であり、 $\text{R}^2$  が水素であり、Aが炭素数2～3のアルキレンであり、かかるアルキレンは、任意の位置においてアルコキシ、ヒドロキシ又はオキソによって置換されていてもよく、EがOである請求項1記載の化合物若しくはその塩、又はその溶媒和物。

但し、当該芳香族複素環基は、単環又は縮合環で環構成原子として窒素、酸素又は硫黄を一つ以上含み、かつ、ヒドロキシ、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アラルキル、アルケニル、アルコキシ、ハロアルキルオキシ、アルキルチオ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルオキシ、アルキルスルホニル、スルファモイル、アルカノイル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シアノ及びニトロからなる群から選択される同一又は異なった1～3個の置換基により置換されていてもよい。

9. 一般式〔I〕において、 $R^1$  が環を構成する原子の数が5～10個の芳香族複素環基であり、かかる芳香族複素環基は、単環又は縮合環で環構成原子として窒素、酸素又は硫黄を一つ以上含み、かつ、ヒドロキシ、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アラルキル、アルケニル、アルコキシ、ハロアルキルオキシ、アルキルチオ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルオキシ、アルキルスルホニル、スルファモイル、アルカノイル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シアノ及びニトロからなる群から選択される同一又は異なった1～3個の置換基により置換されていてもよく、 $R^2$  がアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ又はフェニルであり、かかるフェニルは、ハロゲン、アルキル



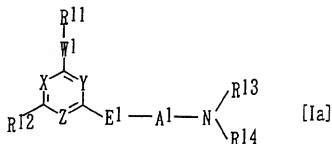
及びアルコキシからなる群から選択される同一又は異なった1～3個の置換基により置換されていてもよく、Aは、炭素数2～3のアルキレンであり、かかるアルキレンは、任意の位置においてアルコキシ、ヒドロキシ又はオキシによって置換されていてもよい、請求項1記載の化合物若しくはその塩、又はその溶媒和物。

10. 一般式〔I〕において、 $R^1$ が、環を構成する原子の数が5～10個の芳香族複素環基であり、かかる芳香族複素環基は、単環又は縮合環で環構成原子として窒素、酸素又は硫黄を一つ以上含んでいてもよく、さらに、かかる芳香族複素環基は、ヒドロキシ、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アラルキル、アルケニル、アルコキシ、ハロアルキルオキシ、アルキルチオ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルオキシ、アルキルスルホニル、スルファモイル、アルカノイル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シアノ及びニトロからなる群から選択される同一又は異なった1～3個の置換基により置換されていてもよく、 $NR^2R^3$ がピペラジノであり、このピペラジノは無置換又はアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、オキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ピリジル若しくはアリールで置換されていてもよく、このピリジル又はアリールはヒドロキシ、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アラルキル、アルケニル、アルコキシ、ハロアルキルオキシ、アルキルチオ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルオキシ、アルキルスルホニル、スルファモイル、アルカノイル、アミノ、モノアルキルアミノ、

## 7 2

ジアルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シアノ及びニトロからなる群から選択される同一又は異なった1～3個の置換基により置換されていてもよい、請求項1記載の化合物若しくはその塩、又はその溶媒和物。

11. 次の一般式〔Ia〕



で表される化合物若しくはその塩、又はその溶媒和物。

$R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $A^1$ 、 $W^1$ 、 $E^1$ 、 $X^1$ 、 $Y^1$ 、 $Z^1$ は、それぞれ請求項1記載の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $A$ 、 $W$ 、 $E$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ と同義。

但し、次の(a)～(c)の化合物を除く。

(a)  $A^1$ が炭素数2又は3のアルキレンであり、 $X^1$ と $Y^1$ がNであり、 $Z^1$ がCH若しくは $X^1$ と $Z^1$ がNで $Y^1$ がCHであり、 $W^1$ が単結合であり、 $E^1$ がOであり、 $R^{11}$ がヒドロキシ、アルコキシ、トリフルオロメチル又はハロゲンで置換されていてもよいフェニルであり、 $R^{12}$ がメチル、トリフルオロメチル又はtert-ブチルである化合物。

(b)  $A^1$ が炭素数2であり、 $X^1$ と $Y^1$ がNであり、 $Z^1$ がCHであり、 $W^1$ が $-(CH_2)_2-$ であり、 $E^1$ がOであり、 $R^{11}$ がフェニルであり、 $R^{12}$ がメチルである化合物。

## 7 3

(c)  $A^1$  が炭素数 2 のアルキレンであり、G 環がピリミジンであり、 $W^1$  が単結合であり、 $E^1$  が S であり、且つ、 $R^{12}$  が水素、メチル又はフェニルである化合物

12.  $X^1$ 、 $Y^1$ 、 $Z^1$  のいずれか一つが N で、他の二つが CH 若しくは CR である請求項 11 記載の化合物若しくはその塩、又はその溶媒和物。

13.  $X^1$ 、 $Y^1$ 、 $Z^1$  のすべてが N である請求項 11 記載の化合物若しくはその塩、又はその溶媒和物。

14.  $W^1$  が O、S、又は  $(CH^2)$  である請求項 11 記載の化合物若しくはその塩、又はその溶媒和物。

15.  $E^1$  が S である請求項 11 記載の化合物若しくはその塩、又はその溶媒和物。

16.  $A^1$  が炭素数 5 ～ 10 のアルキレンである請求項 11 記載の化合物若しくはその塩、又はその溶媒和物。

17.  $NR^{13}R^{14}$  が環構成ヘテロ原子として窒素原子 1 個のみを含む 4 ～ 8 員の環状アミノであり、 $A^1$  が炭素数 4 ～ 10 のアルキレンである請求項 11 記載の化合物若しくはその塩、又はその溶媒和物。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/01792

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> C07D213/64, C07D239/38, C07D251/22, C07D401/12,  
C07D409/12, A61K31/44, A61K31/505, A61K31/53

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> C07D213/00-64, C07D239/00-38, C07D251/00-22,  
C07D401/00-12, C07D409/00-12, A61K31/00-53

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 6-49688, B (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), June 29, 1994 (29. 06. 94) & EP, 177287, B	1 - 17
A	R. WINTERSTEIGER, Sci. Pharm. 1980, Vol. 48, pages 68-78	1 - 17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
December 8, 1995 (08. 12. 95)

Date of mailing of the international search report  
January 16, 1996 (16. 01. 96)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> C07D213/64, C07D239/38, C07D251/22,  
C07D401/12, C07D409/12, A61K31/44,  
A61K31/505, A61K31/53

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> C07D213/00-64, C07D239/00-38,  
C07D251/00-22, C07D401/00-12,  
C07D409/00-12, A61K31/00-53

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使った電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリ *	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 6-49688, B (藤沢薬品工業株式会社), 29. 6月, 1994 (29. 06. 94) & EP, 177287, B	1-17
A	R. WINTERSTEIGER, Sci. Pharm. 1980, Vol. 48, pages 68-78	1-17

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリ

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に譲渡を提起する文献又は他の文献の発行日  
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献  
(理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日  
の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と  
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため  
に引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規  
性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の「Y」以上の文  
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性  
がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08. 12. 95

国際調査報告の発送日

16.01.96

名称及び/又は

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許審査官 (権限のある職員)

星野 紹 英

◎

電話番号

03-3581-1101 内線

3452

409164